

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione
Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 2,5 mL di concentrato contiene 2,5 mg di glofitamab ad una concentrazione di 1 mg/mL.

Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 10 mL di concentrato contiene 10 mg di glofitamab ad una concentrazione di 1 mg/mL.

Glofitamab è un anticorpo monoclonale bispecifico anti-CD20/anti-CD3, umanizzato, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 2,5 mL di Columvi contiene 1,25 mg (0,5 mg/mL) di polisorbato 20.
Ogni flaconcino da 10 mL di Columvi contiene 5 mg (0,5 mg/mL) di polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione trasparente e incolore con pH di 5,5 e osmolalità di 270-350 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario non altrimenti specificato (DLBCL NOS), che non sono idonei al trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT).

Columvi, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Columvi deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti oncologici e che abbia accesso ad un adeguato supporto medico per la gestione di reazioni severe associate alla sindrome da rilascio di citochine (CRS) e alla sindrome

di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS).

Al 1° e 2° Ciclo, prima dell'infusione di Columvi, deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da usare in caso di CRS. È necessario assicurare la disponibilità di una ulteriore dose di tocilizumab entro 8 ore dall'utilizzo della dose precedente (vedere paragrafo 4.4).

Pretrattamento con obinutuzumab

Nello studio NP30179 e nello studio GO41944 (STARGLO), tutti i pazienti hanno ricevuto come pretrattamento il 1° Giorno del 1° Ciclo (7 giorni prima dell'inizio del trattamento con Columvi), una singola dose di obinutuzumab da 1000 mg per ridurre le cellule B sia circolanti che linfoidi (vedere Tabella 2, *Dosi ritardate o saltate*, e paragrafo 5.1).

Obinutuzumab è stato somministrato attraverso infusione endovenosa a 50 mg/h. La velocità di infusione è stata gradualmente aumentata con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti fino a un massimo di 400 mg/h.

Per tutti i dettagli su premedicazione, preparazione, somministrazione e gestione delle reazioni avverse di obinutuzumab, vedere le informazioni prescrittive di obinutuzumab.

Premedicazione e profilassi

Profilassi per la sindrome da rilascio di citochine

Columvi deve essere somministrato a pazienti ben idratati. Nella Tabella 1 viene illustrata la premedicazione raccomandata per la CRS (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1. Premedicazione prima dell'infusione di Columvi

Ciclo di trattamento (Giorno)	Pazienti che necessitano della premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
1° Ciclo (8° Giorno, 15° Giorno); 2° Ciclo (1° Giorno); 3° Ciclo (1° Giorno)	Tutti i pazienti	Desametasone 20 mg per via endovenosa ¹	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Columvi
		Analgesico/antipiretico per via orale ²	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Columvi
		Antistaminico ³	
Tutte le infusioni successive	Tutti i pazienti	Analgesico/antipiretico per via orale ²	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Columvi
		Antistaminico ³	
	Pazienti che hanno manifestato CRS con la dose precedente	Desametasone 20 mg per via endovenosa ^{1, 4}	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Columvi

¹ Se il paziente è intollerante a desametasone o se desametasone non è disponibile, somministrare 100 mg di prednisone/prednisolone o 80 mg di metilprednisolone.

² Per esempio 1 000 mg di paracetamolo.

³ Per esempio 50 mg di difenidramina.

⁴ Da somministrare in aggiunta alla premedicazione richiesta per tutti i pazienti.

Profilassi antinfettiva

Si raccomanda la profilassi per ridurre il rischio di infezione (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti a maggiore rischio è opportuno prendere in considerazione la profilassi per

citomegalovirus (CMV), herpes, polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e altre infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.8).

Posologia

La somministrazione di Columvi ha inizio con un regime posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) (che ha lo scopo di ridurre il rischio di CRS), fino alla dose raccomandata di 30 mg.

Schema posologico di incremento graduale della dose (step-up) di Columvi in monoterapia

Columvi deve essere somministrato attraverso infusione endovenosa secondo lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*), fino alla dose raccomandata di 30 mg (come mostrato nella Tabella 2), dopo il completamento del pretrattamento con obinutuzumab il 1° Giorno del 1° Ciclo. Ogni ciclo ha una durata di 21 giorni.

Tabella 2. Schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) di Columvi, in monoterapia, per pazienti con DLBCL recidivante o refrattario

Ciclo di trattamento, Giorno		Dose di Columvi	Durata dell'infusione
1° Ciclo (Pretrattamento e incremento graduale della dose (<i>step-up</i>))	1° Giorno	Pretrattamento con obinutuzumab 1 000 mg ¹	
	8° Giorno	2,5 mg	4 ore ²
	15° Giorno	10 mg	
2° Ciclo	1° Giorno	30 mg	2 ore ³
Dal 3° al 12° Ciclo	1° Giorno	30 mg	

¹ Vedere sopra “Pretrattamento con obinutuzumab”.

² Nei pazienti che manifestano CRS con la dose precedente di Columvi, la durata dell'infusione può essere estesa fino a 8 ore (vedere paragrafo 4.4).

³ A discrezione del medico curante, se l'infusione precedente è stata ben tollerata. Se il paziente ha manifestato CRS con una precedente dose, la durata dell'infusione deve essere mantenuta a 4 ore.

Schema posologico di incremento graduale della dose (step-up) di Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino

Columvi deve essere somministrato attraverso infusione endovenosa secondo lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*), fino alla dose raccomandata di 30 mg (come mostrato nella Tabella 3), dopo il completamento del pretrattamento con obinutuzumab il 1° Giorno del 1° Ciclo.

Columvi viene somministrato in associazione con gemcitabina e oxaliplatino ai Cicli 1-8 e in monoterapia ai Cicli 9-12. Ogni ciclo ha una durata di 21 giorni.

Tabella 3. Schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) di Columvi, in associazione con gemcitabina e oxaliplatino, per pazienti con DLBCL recidivante o refrattario

Ciclo di trattamento, Giorno		Dose di Columvi (durata dell'infusione)	Dose di gemcitabina	Dose di oxaliplatino
1° Ciclo (Pretrattamento e incremento graduale della dose (<i>step-up</i>))	1° Giorno	Pretrattamento con obinutuzumab 1 000 mg ^a		
	2° Giorno	–	1 000 mg/m ² ^b	100 mg/m ² ^b
	8° Giorno	2,5 mg (4 ore) ^c	–	–
	15° Giorno	10 mg (4 ore) ^c		
2° Ciclo	1° Giorno	30 mg (4 ore) ^{c,d}	1 000 mg/m ² ^{b,d}	100 mg/m ² ^{b,d}
Dal 3° all'8° Ciclo	1° Giorno	30 mg (2 ore) ^{d,e}	1 000 mg/m ² ^{b,d}	100 mg/m ² ^{b,d}
Dal 9° al 12° Ciclo	1° Giorno	30 mg (2 ore) ^e	–	–

^a Vedere sopra “Pretrattamento con obinutuzumab”.

^b Dal 1° all'8° Ciclo: somministrare gemcitabina prima di oxaliplatino.

^c Nei pazienti che manifestano CRS con la dose precedente di Columvi, la durata dell'infusione può essere estesa fino a 8 ore (vedere paragrafo 4.4).

^d Dal 2° all'8° Ciclo: somministrare Columvi prima di gemcitabina e oxaliplatino. Gemcitabina e oxaliplatino possono essere somministrati il 1° o il 2° Giorno.

^e A discrezione del medico curante, se l'infusione precedente è stata ben tollerata, la durata dell'infusione può essere ridotta a 2 ore. Se con una dose precedente il paziente ha manifestato CRS, la durata dell'infusione deve essere mantenuta a 4 ore.

Monitoraggio del paziente

- Quando Columvi è somministrato in monoterapia, i pazienti devono essere monitorati durante tutte le infusioni di Columvi per identificare la comparsa di segni e sintomi di potenziale CRS, e per almeno 10 ore dopo il completamento dell'infusione della prima dose di Columvi (2,5 mg l'8° Giorno del 1° Ciclo) (vedere paragrafo 4.8).
- Quando Columvi viene somministrato in associazione con gemcitabina e oxaliplatino, i pazienti devono essere monitorati durante tutte le infusioni di Columvi e per 4 ore dopo il completamento della prima dose di Columvi (2,5 mg l'8° Giorno del 1° Ciclo) per identificare la comparsa di segni e sintomi di potenziale CRS (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che con l'infusione precedente hanno manifestato CRS di grado ≥ 2 , devono essere monitorati dopo il completamento dell'infusione (vedere Tabella 4 nel paragrafo 4.2).

A seguito della somministrazione di Columvi, tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi della CRS e della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS).

Tutti i pazienti devono essere informati su rischio, segni e sintomi di CRS e dell'ICANS e avvisati di contattare immediatamente l'operatore sanitario qualora manifestassero segni e sintomi di CRS e/o dell'ICANS in qualsiasi momento (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

Il trattamento con Columvi in monoterapia è raccomandato per un massimo di 12 cicli o fino alla progressione della malattia o all'insorgenza di una ingestibile tossicità, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Ogni ciclo ha una durata di 21 giorni.

Il trattamento con Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino è raccomandato per 8 cicli, seguiti da 4 cicli di Columvi in monoterapia, per un totale massimo di 12 cicli di Columvi o fino a progressione della malattia o all'insorgenza di una ingestibile tossicità, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Ogni ciclo ha una durata di 21 giorni.

Dosi ritardate o saltate

Durante lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up* / somministrazione settimanale):

- Dopo il pretrattamento con obinutuzumab, se la dose di Columvi da 2,5 mg viene ritardata di oltre 1 settimana, ripetere il pretrattamento con obinutuzumab.
- Dopo la dose di Columvi da 2,5 mg o 10 mg, se il trattamento con Columvi non viene somministrato per 2-6 settimane, ripetere l'ultima dose tollerata di Columvi e riprendere lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) programmato.
- Dopo la dose di Columvi da 2,5 mg o 10 mg, se il trattamento con Columvi non viene somministrato per più di 6 settimane, bisogna ripetere il pretrattamento con obinutuzumab e lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) di Columvi (vedere 1° Ciclo, nella Tabella 2 e nella Tabella 3).

Dopo il 2° Ciclo (dose da 30 mg):

- Se il trattamento con Columvi non viene somministrato, tra un ciclo e l'altro, per più di 6 settimane, ripetere il pretrattamento con obinutuzumab e lo schema posologico di incremento graduale della dose (*step-up*) di Columvi (vedere 1° Ciclo, nella Tabella 2 e nella Tabella 3), e quindi riprendere il ciclo di trattamento programmato (dose da 30 mg).

Modifiche della dose

Non si raccomandano riduzioni della dose di Columvi.

Gestione della sindrome da rilascio di citochine

La CRS deve essere identificata sulla base del quadro clinico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). I pazienti devono essere sottoposti a una valutazione per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione, quali infezioni o sepsi. In caso di sospetta CRS, questa deve essere gestita secondo le raccomandazioni per la gestione della CRS del *Consensus Grading* dell'*American Society of Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT), come da Tabella 4.

Tabella 4. Classificazione (Grading) della CRS dell'ASTCT e linee guida di gestione della CRS

Grado ¹	Gestione della CRS	Per la successiva infusione programmata di Columvi
Grado 1 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: • interrompere l'infusione e trattare i sintomi • quando si risolvono i sintomi, riprendere l'infusione a una velocità inferiore • se i sintomi si ripresentano, interrompere l'infusione corrente Se la CRS si sviluppa dopo l'infusione: • trattare i sintomi Se la CRS dura più di 48 ore dopo la gestione sintomatica: • prendere in considerazione l'uso di corticosteroidi³ • prendere in considerazione l'uso di tocilizumab⁴ Per CRS con ICANS concomitante, fare riferimento alla Tabella 5.	• Prima della successiva infusione, accertarsi che i sintomi si siano risolti da almeno 72 ore • Prendere in considerazione una velocità di infusione inferiore²

Grado ¹	Gestione della CRS	Per la successiva infusione programmata di Columvi
Grado 2 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e/o ipotensione che non necessita di vasopressori e/o ipossia che necessita di ossigeno a basso flusso somministrato attraverso cannula nasale o sistema <i>blow-by</i>	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: • sospendere l'infusione corrente e trattare i sintomi • somministrare corticosteroidi³ • prendere in considerazione l'uso di tocilizumab⁴ Se la CRS si manifesta dopo l'infusione: • trattare i sintomi • somministrare corticosteroidi³ • prendere in considerazione l'uso di tocilizumab⁴ Per CRS con ICANS concomitante, fare riferimento alla Tabella 5.	• Prima della successiva infusione, accertarsi che i sintomi si siano risolti da almeno 72 ore • Prendere in considerazione una velocità di infusione inferiore² • Monitorare i pazienti dopo l'infusione⁵
Per il grado 2: uso di tocilizumab Non superare 3 dosi di tocilizumab nell'arco di 6 settimane. Se in precedenza non è stato utilizzato tocilizumab o se è stata usata 1 dose di tocilizumab nelle ultime 6 settimane: • somministrare la prima dose di tocilizumab⁴ • se non si registra un miglioramento entro 8 ore, somministrare la seconda dose di tocilizumab⁴ • dopo 2 dosi di tocilizumab, prendere in considerazione una terapia anti-citochine e/o una terapia immunosoppressiva alternativa Se sono state usate 2 dosi di tocilizumab nelle ultime 6 settimane: • somministrare solo una dose di tocilizumab⁴ • se non si registra un miglioramento entro 8 ore, prendere in considerazione una terapia anti-citochine e/o una terapia immunosoppressiva alternativa		

Grado ¹	Gestione della CRS	Per la successiva infusione programmata di Columvi
Grado 3 Febbre ≥ 38 °C e/o ipotensione che necessita di un vasopressore (con o senza vasopressina) e/o ipossia che necessita di ossigeno ad alto flusso somministrato mediante cannula nasale, maschera facciale, maschera <i>non-rebreather</i> o maschera di Venturi	Se la CRS si manifesta durante l’infusione: • sospendere l’infusione corrente e trattare i sintomi • somministrare corticosteroidi³ • somministrare tocilizumab⁴ Se la CRS si manifesta dopo l’infusione: • trattare i sintomi • somministrare corticosteroidi³ • somministrare tocilizumab⁴ Per CRS con ICANS concomitante, fare riferimento alla Tabella 5.	• Prima della successiva infusione, accertarsi che i sintomi si siano risolti da almeno 72 ore • Prendere in considerazione una velocità di infusione inferiore² • Monitorare i pazienti dopo l’infusione⁵ • Se all’infusione successiva si ripresenta CRS di grado ≥ 3, interrompere immediatamente l’infusione e interrompere definitivamente la terapia con Columvi
Grado 4 Febbre ≥ 38 °C e/o ipotensione che necessita di più vasopressori (esclusa vasopressina) e/o ipossia che necessita di ossigeno somministrato con pressione positiva (per es., ventilazione a pressione positiva continua [<i>Continuous Positive Airway Pressure</i> , CPAP], ventilazione a pressione positiva [<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i> , BiPAP], intubazione e ventilazione meccanica)	Se la CRS si sviluppa durante o dopo l’infusione: • interrompere definitivamente la terapia con Columvi e trattare i sintomi • somministrare corticosteroidi³ • somministrare tocilizumab⁴ Per CRS con ICANS concomitante, fare riferimento alla Tabella 5.	
Per il grado 3 e il grado 4: uso di tocilizumab Non superare 3 dosi di tocilizumab in un periodo di 6 settimane. Se in precedenza non è stato utilizzato tocilizumab o se è stata usata 1 dose di tocilizumab nelle ultime 6 settimane: • somministrare la prima dose di tocilizumab⁴ • se non si registra un miglioramento entro 8 ore o in caso di rapida progressione della CRS, somministrare la seconda dose di tocilizumab⁴ • dopo 2 dosi di tocilizumab, prendere in considerazione una terapia anti-citochine e/o una terapia immunosoppressiva alternativa		

Grado ¹	Gestione della CRS	Per la successiva infusione programmata di Columvi
Se sono state usate 2 dosi di tocilizumab nelle ultime 6 settimane: • somministrare solo una dose di tocilizumab⁴ • se non si registra un miglioramento entro 8 ore o in caso di rapida progressione della CRS, prendere in considerazione una terapia anti-citochine e/o immunosoppressiva alternativa		

¹ Criteri del *Consensus Grading* dell'ASTCT (Lee 2019).

² La durata dell'infusione può essere prolungata fino a 8 ore, secondo quanto appropriato per quel ciclo (vedere Tabella 2).

³ Corticosteroidi (per es., 10 mg di desametasone per via endovenosa, 100 mg di prednisolone per via endovenosa, 1-2 mg/kg di metilprednisolone per via endovenosa al giorno o equivalente).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa (non superare 800 mg), come somministrato nello studio NP30179.

⁵ Vedere paragrafo 4.8 per la frequenza e il tempo all'insorgenza di CRS di grado ≥ 2 , dopo le dosi di Columvi da 10 mg e 30 mg.

Gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Al primo segno di ICANS, sulla base di tipo e severità, considerare la somministrazione di una terapia di supporto, una valutazione neurologica e la sospensione di Columvi (vedere Tabella 5). Escludere altre cause di sintomi neurologici. Se si sospetta ICANS, gestire secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 5.

Tabella 5. Classificazione (Grading) di ICANS e linee guida di gestione di ICANS

Grado ¹	Manifestazione dei sintomi ²	Gestione di ICANS	
		Presenza di CRS concomitante	Assenza di CRS concomitante
Grado 1	Punteggio ICE ³ 7-9 O riduzione del livello di coscienza ⁴ : risveglio spontaneo	• Gestire la CRS sulla base della Tabella 4. • Monitorare i sintomi neurologici e, a discrezione del medico, considerare consulenza e valutazione neurologiche.	• Monitorare i sintomi neurologici e, a discrezione del medico, considerare consulenze e valutazione neurologiche.
		Sospendere Columvi fino alla risoluzione di ICANS. Per la profilassi anticonvulsivante, considerare la somministrazione di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam).	
Grado 2	Punteggio ICE ³ 3-6 O riduzione del livello di coscienza ⁴ : risveglio con stimolo verbale	• Per la gestione della CRS, somministrare tocilizumab sulla base della Tabella 4. • In assenza di miglioramenti dopo l'inizio del trattamento con	• Somministrare desametasone⁵ 10 mg, per via endovenosa, ogni 6 ore. • Proseguire il trattamento con desametasone fino a risoluzione al grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente.

Grado ¹	Manifestazione dei sintomi ²	Gestione di ICANS	
		Presenza di CRS concomitante	Assenza di CRS concomitante
		tocilizumab, somministrare desametasone⁵ 10 mg, per via endovenosa, ogni 6 ore, se non vengono già assunti altri corticosteroidi. Proseguire il trattamento con desametasone fino a risoluzione al grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente.	
		Sospendere Columvi fino a risoluzione di ICANS. Per la profilassi anticonvulsivante, considerare la somministrazione di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam). Considerare, se necessario, un consulto neurologico e di altri specialisti, per un'ulteriore valutazione.	
Grado 3	Punteggio ICE³ 0-2 O riduzione del livello di coscienza⁴: risveglio solo con stimoli tattili; O crisi convulsive⁴: - qualsiasi crisi convulsiva, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente, o - crisi epilettiche non convulsive sulla base dell'elettroencefalogramma (EEG) che si risolvono con un intervento; O pressione endocranica aumentata: edema focale/locale al neuroimaging⁴	- Per la gestione della CRS, somministrare tocilizumab sulla base della Tabella 4. - Inoltre, somministrare desametasone⁵ 10 mg, per via endovenosa, con la prima dose di tocilizumab e ripetere la dose ogni 6 ore, se non vengono già assunti altri corticosteroidi. Proseguire il trattamento con desametasone fino a risoluzione al grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente.	- Somministrare desametasone⁵ 10 mg, per via endovenosa, ogni 6 ore. - Proseguire il trattamento con desametasone fino a risoluzione al grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente.
		Sospendere Columvi fino a risoluzione di ICANS.	

Grado ¹	Manifestazione dei sintomi ²	Gestione di ICANS	
		Presenza di CRS concomitante	Assenza di CRS concomitante
		Per eventi ICANS di grado 3 che non migliorano entro 7 giorni, considerare l'interruzione definitiva del trattamento con Columvi. Per la profilassi anticonvulsivante, considerare la somministrazione di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam). Considerare, se necessario, un consulto neurologico e di altri specialisti, per un'ulteriore valutazione.	
Grado 4	Punteggio ICE³ 0 O riduzione del livello di coscienza⁴: - il paziente non si risveglia o necessita di stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per risvegliarsi, o - stupor o coma; O crisi convulsive⁴: - crisi convulsiva prolungata rischiosa per la vita (> 5 minuti), o - ripetute crisi convulsive cliniche o elettriche senza ritorno, fra l'una e l'altra, al valore basale; O esiti motori⁴: - debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi; O pressione endocranica aumentata/edema cerebrale⁴, con segni/sintomi quali: - edema cerebrale diffuso al neuroimaging, o - postura decerebrata o decorticata, o - paralisi del VI nervo cranico, o - papilledema, o - triade di Cushing	- Per la gestione della CRS, somministrare tocilizumab sulla base della Tabella 4. - Come sopra, o considerare la somministrazione di metilprednisolone 1 000 mg al giorno, per via endovenosa, con la prima dose di tocilizumab e continuare metilprednisolone 1 000 mg al giorno, per via endovenosa, per 2 o più giorni.	- Somministrare desametasone⁵ 10 mg, per via endovenosa, ogni 6 ore. - Proseguire il trattamento con desametasone fino a risoluzione al grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente. - In alternativa, considerare la somministrazione di metilprednisolone 1 000 mg al giorno, per via endovenosa, per 3 giorni; in caso di miglioramento dei sintomi, quindi gestire come sopra.
		Interrompere definitivamente il trattamento con Columvi. Per la profilassi anticonvulsivante, considerare la somministrazione di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam). Considerare, se necessario, un consulto neurologico e di altri specialisti per un'ulteriore valutazione. In caso di pressione endocranica aumentata/edema cerebrale, per la gestione, fare riferimento alle linee guida istituzionali.	

¹ Classificazione di ICANS sulla base dei criteri di valutazione (*consensus grading*) di ASTCT (Lee 2019).

² La gestione è determinata dall'evento più severo, non attribuibile a qualsiasi altra causa.

- ³ Se il paziente è risvegliabile ed in grado di sostenere la **valutazione dell'encefalopatia associata a cellule effettrici immunitarie (ICE)**, valutare quanto segue:
orientamento (rispetto ad anno, mese, città, ospedale = 4 punti);
capacità di nominare oggetti (capacità di nominare 3 oggetti, ad es. indichi un orologio, una penna o un bottone = 3 punti);
esecuzione di comandi (ad es. «mi mostri 2 dita» o «chiuda gli occhi e tiri fuori la lingua» = 1 punto);
scrittura (capacità di scrivere una frase standard = 1 punto);
attenzione (contare all'indietro a partire da 100, di una decina alla volta = 1 punto).
Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di sostenere la valutazione ICE (ICANS di grado 4) = 0 punti.
- ⁴ Non riconducibile ad altre cause.
- ⁵ Tutte le indicazioni relative alla somministrazione di desametasone si riferiscono a desametasone o a un medicinale equivalente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > limite superiore della norma [ULN] a ≤ 1,5 volte l'ULN o aspartato aminotransferasi [AST] > ULN), non è necessario alcun adeguamento della dose. Columvi non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina [CrCL] da 30 a < 90 mL/min), non è necessario alcun adeguamento della dose. Columvi non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

In bambini di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di Columvi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Columvi è solo per uso endovenoso.

Prima della somministrazione endovenosa, Columvi deve essere diluito da un operatore sanitario in condizioni di asepsi. Deve essere somministrato attraverso infusione endovenosa mediante una linea di infusione dedicata.

Columvi non deve essere somministrato in bolo o *push* endovenoso.

Per istruzioni sulla diluizione di Columvi prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a obinutuzumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Per controindicazioni specifiche di obinutuzumab, consultare le relative informazioni prescrittive.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Malattia CD20-negativa

Sono disponibili dati limitati su pazienti con DLBCL CD20-negativo trattati con Columvi ed è possibile che i pazienti con DLBCL CD20-negativo possano avere un minore beneficio rispetto ai pazienti con DLBCL CD20-positivo. In pazienti con DLBCL CD20-negativo devono essere considerati i potenziali rischi e benefici associati al trattamento con Columvi.

Sindrome da rilascio di citochine

Nei pazienti trattati con Columvi è stata segnalata CRS, comprese reazioni potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8).

Le manifestazioni più comuni della CRS sono state piressia, tachicardia, ipotensione, brividi e ipossia. Le reazioni correlate a infusione potrebbero essere clinicamente indistinguibili dalle manifestazioni della CRS.

La maggior parte degli eventi di CRS si è manifestata dopo la prima dose di Columvi. In concomitanza a CRS, dopo l'uso di Columvi sono state segnalate prove di funzionalità epatica aumentate (AST e alanina aminotransferasi [ALT] > 3 volte l'ULN e/o bilirubina totale > 2 volte l'ULN) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi NP30179 e GO41944 (STARGLO), i pazienti sono stati pretrattati con obinutuzumab per ridurre le cellule B sia circolanti sia linfoidi, 7 giorni prima dell'inizio della terapia con Columvi. Tutti i pazienti devono essere premedicati con un antipiretico, un antistaminico ed un glucocorticoide (vedere Tabella 1).

Prima dell'infusione di Columvi, al 1° e 2° Ciclo deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da usare in caso di CRS. È necessario garantire l'accesso ad una dose aggiuntiva di tocilizumab entro 8 ore dall'utilizzo della dose precedente.

Quando Columvi viene somministrato in monoterapia, i pazienti devono essere monitorati durante tutte le infusioni di Columvi e per almeno 10 ore dopo il completamento della prima infusione.

Quando Columvi viene somministrato in associazione con gemcitabina e oxaliplatino, i pazienti devono essere monitorati durante tutte le infusioni di Columvi e per 4 ore dopo il completamento della prima infusione.

Per le informazioni complete sul monitoraggio, vedere paragrafo 4.2. Ai pazienti deve essere indicato di rivolgersi immediatamente a un medico, qualora in qualsiasi momento si manifestassero segni o sintomi di CRS (vedere *Scheda per il paziente* di seguito).

I pazienti devono essere sottoposti a una valutazione per la ricerca di altre cause di febbre, ipossia e ipotensione, quali infezioni o sepsi. La CRS deve essere gestita sulla base della presentazione clinica del paziente e secondo le linee guida di gestione della CRS riportate nella Tabella 4 (paragrafo 4.2).

Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie

In seguito al trattamento con Columvi si sono verificati casi gravi di sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS), che può essere rischiosa per la vita o mortale (vedere paragrafo 4.8).

ICANS può manifestarsi in concomitanza con la CRS, a seguito della risoluzione della CRS o in assenza della CRS. I segni e i sintomi clinici di ICANS possono includere, ma non limitarsi a confusione, riduzione del livello di coscienza, disorientamento, convulsioni, afasia e disgrafia.

Dopo la somministrazione di Columvi, i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di ICANS e devono ricevere un trattamento tempestivo. È necessario raccomandare ai pazienti di richiedere immediatamente assistenza medica in caso di comparsa in qualsiasi momento di segni o sintomi (vedere la *Scheda per il paziente* sotto).

Ai primi segni o sintomi di ICANS, procedere secondo gli orientamenti per ICANS riportati nella Tabella 5. Il trattamento con Columvi deve essere sospeso o definitivamente interrotto, in linea con le raccomandazioni.

Scheda per il paziente

Il prescrittore deve informare il paziente del rischio di CRS e ICANS e dei relativi segni e sintomi. Ai pazienti deve essere indicato di rivolgersi immediatamente a un medico se manifestano segni e sintomi di CRS e ICANS, e deve essere consegnata una Scheda per il paziente, specificando che è necessario portarla sempre con sé. Questa scheda descrive i sintomi di CRS e dell'ICANS che, se si manifestano, devono indurre il paziente a rivolgersi immediatamente a un medico.

Interazione con i substrati del CYP450

Il rilascio iniziale di citochine associato all'inizio del trattamento con Columvi potrebbe sopprimere gli enzimi CYP450 e portare a fluttuazioni delle concentrazioni dei medicinali somministrati in concomitanza. All'inizio della terapia con Columvi, i pazienti trattati con substrati del CYP450 con un indice terapeutico ristretto dovranno essere monitorati poiché le fluttuazioni della concentrazione dei medicinali concomitanti possono portare a tossicità, perdita di effetto o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni gravi

Nei pazienti trattati con Columvi si sono manifestate infezioni gravi, incluse infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.8).

Columvi non deve essere somministrato a pazienti con infezione attiva. È necessario prestare cautela quando si prende in considerazione l'uso di Columvi in pazienti con anamnesi di infezione cronica o ricorrente, con condizioni di base che potrebbero predisporli allo sviluppo di infezioni, o sottoposti a precedente e significativo trattamento immunosoppressivo. Somministrare una profilassi antimicrobica secondo necessità. I pazienti devono essere monitorati prima e durante il trattamento con Columvi per identificare la comparsa di possibili infezioni batteriche, fungine e virali nuove o riattivate, e devono essere trattati adeguatamente.

In presenza di un'infezione attiva, la terapia con Columvi deve essere temporaneamente sospesa fino a quando l'infezione non si sia risolta. Ai pazienti deve essere indicato di rivolgersi a un medico se si manifestano segni o sintomi indicativi di un'infezione.

Durante il trattamento con Columvi è stata segnalata neutropenia febbrile. I pazienti con neutropenia febbrile devono essere sottoposti a una valutazione per ricercare eventuali infezioni e devono essere trattati tempestivamente.

Tumour flare

Nei pazienti trattati con Columvi è stato segnalato *tumour flare* (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni includevano dolore localizzato e tumefazione.

In linea con il meccanismo d'azione di Columvi, dopo la somministrazione di Columvi, il *tumour flare* è, verosimilmente, dovuto all'afflusso di cellule T nelle sedi tumorali e può simulare la progressione della malattia. Il *tumour flare* non implica un fallimento del trattamento, né rappresenta la progressione del tumore.

Per il *tumour flare* non sono stati identificati fattori di rischio specifici. Tuttavia, nei pazienti con grossa massa tumorale (*bulky*) localizzata nelle immediate vicinanze delle vie aeree e/o di un organo vitale, sussiste un maggior rischio di compromissione e morbidità a causa dell'effetto di massa secondario a *tumour flare*. Nei pazienti trattati con Columvi e gestiti secondo indicazione clinica, si raccomanda il monitoraggio e la valutazione del *tumour flare* nelle sedi anatomiche critiche. Per trattare il *tumour flare* devono essere presi in considerazione corticosteroidi e analgesici.

Sindrome da lisi tumorale

Nei pazienti trattati con Columvi è stata segnalata sindrome da lisi tumorale (*Tumour lysis syndrome*, TLS) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con elevato carico tumorale, tumori a rapida proliferazione, disfunzione renale o disidratazione, sono maggiormente esposti al rischio di sindrome da lisi tumorale.

I pazienti a rischio devono essere strettamente monitorati attraverso adeguati esami clinici e di laboratorio per la valutazione dello stato elettrolitico, l'idratazione e la funzionalità renale. Prima del pretrattamento con obinutuzumab, e prima dell'infusione di Columvi, è necessario prendere in considerazione opportune misure di profilassi con anti-iperuricemici (per es., allopurinolo o rasburicase) e un'idratazione adeguata.

La gestione della TLS può includere idratazione aggressiva, correzione di anomalie elettrolitiche, terapia anti-iperuricemica e terapie di supporto.

Immunizzazione

La sicurezza della immunizzazione con vaccini vivi durante o dopo la terapia con Columvi non è stata studiata. Durante la terapia con Columvi, l'immunizzazione con vaccini vivi non è raccomandata.

Polisorbati

Questo medicinale, per ogni flaconcino da 2,5 mL, contiene 1,25 mg di polisorbato 20 e, per ogni flaconcino da 10 mL, 5 mg di polisorbato 20, equivalenti a 0,5 mg/mL.

I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non si prevedono interazioni con Columvi per mezzo degli enzimi del citocromo P450, altri enzimi metabolizzanti o trasportatori.

Il rilascio iniziale di citochine associato all'avvio del trattamento con Columvi potrebbe sopprimere gli enzimi del CYP450. In pazienti trattati in concomitanza con substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico (per es., warfarin, ciclosporina), il massimo rischio di interazione farmaco-farmaco si osserva durante il periodo di una settimana dopo ciascuna delle prime 2 dosi di Columvi (ossia l'8° e il 15° Giorno del 1° Ciclo). I pazienti trattati con substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico, all'inizio della terapia con Columvi, devono essere monitorati.

La farmacocinetica di glofitamab non è influenzata dalla co-somministrazione di gemcitabina o di oxaliplatino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le pazienti di sesso femminile in età fertile, durante il trattamento con Columvi e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose di Columvi, devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Columvi in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Glofitamab è un'immunoglobulina G (IgG). Notoriamente, le IgG attraversano la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione, è probabile che, quando viene somministrato a una donna in gravidanza, glofitamab causi, nel feto, deplezione delle cellule B.

Columvi non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usino misure contraccettive. Pazienti di sesso femminile trattate con Columvi devono essere informate del potenziale danno al feto. Alle pazienti deve essere indicato che, in caso di gravidanza, devono rivolgersi al medico curante.

Allattamento

Non è noto se glofitamab sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi per valutare l'impatto di glofitamab sulla produzione del latte o sulla sua presenza nel latte materno. Come noto, le IgG umane sono presenti nel latte materno. Il potenziale assorbimento di glofitamab e le potenziali reazioni avverse nel bambino allattato con latte materno sono sconosciuti. Durante il trattamento con Columvi e per 2 mesi dopo l'ultima dose di Columvi, alle donne deve essere indicato di interrompere l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana. Non sono state effettuate valutazioni di fertilità sugli animali per esaminare l'effetto di glofitamab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Columvi altera notevolmente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa della possibilità che si manifesti ICANS, i pazienti che ricevono Columvi sono a rischio di riduzione del livello di coscienza (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati di evitare la guida di veicoli o l'uso di macchinari per 48 ore dopo ciascuna delle prime due dosi durante la fase di incremento graduale della dose (*step-up*) e, in caso di nuova insorgenza di qualunque sintomo di ICANS (confusione, disorientamento, riduzione del livello di coscienza) e/o CRS (piressia, tachicardia, ipotensione, brividi, ipossia), fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Columvi in monoterapia

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state sindrome da rilascio di citochine, neutropenia, anemia, trombocitopenia ed eruzione cutanea.

Le reazioni avverse gravi più comuni segnalate nel $\geq 2\%$ dei pazienti sono state sindrome da rilascio di citochine (22,1%), sepsi (4,1%), COVID-19 (3,4%), *tumour flare* (3,4%), polmonite da COVID-19 (2,8%), neutropenia febbrile (2,1%), neutropenia (2,1%) e versamento della pleura (2,1%).

Il 5,5% dei pazienti ha interrotto definitivamente la terapia con Columvi a causa di una reazione avversa. Le reazioni avverse più comuni che hanno comportato l'interruzione definitiva della terapia con Columvi sono state COVID-19 (1,4%) e neutropenia (1,4%).

Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state trombocitopenia, sindrome da rilascio di citochine, neutropenia, anemia, nausea, neuropatia periferica, diarrea, aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, eruzione cutanea, linfopenia, piressia e vomito.

Le reazioni avverse gravi più comuni segnalate in $\geq 2\%$ dei pazienti sono state sindrome da rilascio di citochine (20,3%), piressia (6,4%), infezione polmonare (5,8%), COVID-19 (5,8%), trombocitopenia (4,7%), infezione delle vie respiratorie (3,5%), sepsi (2,3%), neutropenia febbrile (2,3%) e diarrea (2,3%).

Il 20,9% dei pazienti ha interrotto definitivamente la terapia con Columvi a causa di una reazione avversa. Le reazioni avverse più comuni che hanno comportato l'interruzione definitiva della terapia con Columvi sono state COVID-19 (11,6%), sepsi (1,2%) e polmonite (1,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 6 sono riportate le reazioni avverse che, nello studio NP30179, si sono manifestate in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario, trattati con Columvi in monoterapia (n = 145). I pazienti sono stati sottoposti a una mediana di 5 cicli di trattamento con Columvi (intervallo: 1-13 cicli).

Nella Tabella 7 sono riportate le reazioni avverse che si sono manifestate nello studio GO41944 (STARGLO), in pazienti con DLBCL, recidivante o refrattario, trattati con Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino (n = 172). I pazienti sono stati sottoposti a una mediana di 11 cicli di trattamento con Columvi (intervallo: 1-13 cicli).

Le reazioni avverse sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) e delle categorie di frequenza. Sono state usate le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6. Reazioni avverse segnalate in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario, trattati con Columvi in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni	Infezioni virali ¹	Molto comune	Comune*
	Infezioni batteriche ²	Comune	Comune
	Infezioni delle vie respiratorie superiori ³	Comune	Molto raro**
	Sepsi ⁴	Comune	Comune*
	Infezioni delle vie respiratorie inferiori ⁵	Comune	Molto raro**
	Infezione polmonare	Comune	Non comune
	Infezione delle vie urinarie ⁶	Comune	Non comune
	Infezioni micotiche ⁷	Comune	Molto raro**
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	<i>Tumour flare</i>	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune	Molto comune
	Anemia	Molto comune	Comune
	Trombocitopenia	Molto comune	Comune
	Linfopenia	Comune	Comune
	Neutropenia febbrile ⁸	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine ⁹	Molto comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipofosfatemia	Molto comune	Comune
	Ipomagnesiemia	Molto comune	Molto raro**
	Ipocalcemia	Molto comune	Molto raro**
	Ipokaliemia	Molto comune	Non comune
	Iponatremia	Comune	Comune
	Sindrome da lisi tumorale	Comune	Comune
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale	Comune	Molto raro**
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Molto raro**
	Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie ¹⁰	Comune	Non comune*
	Sonnolenza	Comune	Non comune
	Tremore	Comune	Molto raro**
	Mielite ¹¹	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi	Molto comune	Molto raro**
	Diarrea	Molto comune	Molto raro**
	Nausea	Molto comune	Molto raro**
	Emorragia gastrointestinale ¹²	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Molto raro**
	Colite	Non comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ¹³	Molto comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	Molto raro**
Esami diagnostici	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune	Comune
	Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Comune	Comune
	Bilirubina ematica aumentata	Comune	Non comune
	Enzima epatico aumentato	Comune	Comune

* Sono state segnalate reazioni di grado 5. Vedere *Descrizione di reazioni avverse, selezionate*.

** Non sono stati segnalati eventi di grado 3-4.

¹ Include COVID-19, polmonite da COVID-19, herpes zoster, influenza e herpes zoster oftalmico.

² Include infezione di dispositivo vascolare, infezione batterica, infezione da *Campylobacter*, infezione batterica delle vie biliari, infezione batterica delle vie urinarie, infezione da *Clostridium difficile*, infezione da *Escherichia* e peritonite.

³ Include infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite, nasofaringite, sinusite cronica e rinite.

⁴ Include sepsi e shock settico.

⁵ Include infezione delle vie respiratorie inferiori e bronchite.

⁶ Include infezione delle vie urinarie e infezione delle vie urinarie da *Escherichia*.

⁷ Include candidiasi esofagea e candidiasi orale.

⁸ Include neutropenia febbrile e infezione neutropenica.

⁹ Sulla base del *Consensus Grading* dell'ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ ICANS sulla base di Lee 2019; include sonnolenza, disturbo cognitivo, stato confusionale, delirio e disorientamento.

¹¹ La mielite si è manifestata in concomitanza a CRS.

¹² Include emorragia gastrointestinale, emorragia dell'intestino crasso ed emorragia gastrica.

¹³ Include eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculo-papulare, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite esfoliativa, eritema, eritema palmare, prurito ed eruzione cutanea eritematosa.

Tabella 7. Reazioni avverse segnalate in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario, trattati con Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni	COVID-19 ¹	Molto comune	Comune*
	Infezioni delle vie respiratorie ²	Molto comune	Comune*
	Infezione polmonare ³	Molto comune	Comune*
	Infezioni da <i>Cytomegalovirus</i> ⁴	Comune	Non comune
	Infezioni da <i>Herpes virus</i> ⁵	Comune	Non comune
	Infezione delle vie urinarie ⁶	Comune	Comune
	Sepsi ⁷	Comune	Comune*
	Infezioni da <i>Candida</i> ⁸	Comune	Molto raro**
	Polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Non comune	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (inc. cisti e polipi)	<i>Tumour flare</i> ⁹	Comune	Molto raro**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Molto comune	Molto comune
	Neutropenia	Molto comune	Molto comune
	Anemia	Molto comune	Molto comune
	Linfopenia	Molto comune	Molto comune
	Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine ¹⁰	Molto comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	Molto comune	Comune
	Iponatriemia	Molto comune	Non comune
	Ipomagnesiemia	Comune	Molto raro**
	Ipocalcemia	Comune	Non comune
	Ipofosfatemia	Comune	Comune
	Sindrome da lisi tumorale	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica ¹¹	Molto comune	Comune
	Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie ¹²	Comune	Non comune
	Cefalea	Comune	Molto raro**
	Tremore	Non comune	Molto raro**
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite	Comune	Molto raro*,**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune	Non comune
	Diarrea	Molto comune	Comune
	Vomito	Molto comune	Non comune
	Dolore addominale ¹³	Molto comune	Comune
	Stipsi	Molto comune	Molto raro**
	Colite ¹⁴	Comune	Comune
	Pancreatite ¹⁵	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ¹⁶	Molto comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ¹⁷	Molto comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	Non comune
Esami diagnostici	Aspartato aminotransferasi aumentata	Molto comune	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	Comune
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Molto comune	Non comune
	Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Molto comune	Comune
	Lattato deidrogenasi ematica aumentata	Molto comune	Molto raro**
	Bilirubina ematica aumentata ¹⁸	Comune	Molto raro**
	Enzima epatico aumentato	Non comune	Molto raro**

* Sono state segnalate reazioni di grado 5. Vedere *Descrizione di reazioni avverse selezionate*.

** Non sono stati segnalati eventi di grado 3-4.

¹ Include COVID-19, polmonite da COVID-19 e test per SARS-CoV-2 positivo.

² Include infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione delle vie respiratorie e infezione batterica delle vie respiratorie.

³ Include infezione polmonare, polmonite batterica e polmonite pneumococcica.

⁴ Nuova insorgenza o riattivazione. Include infezione da *Cytomegalovirus*, ricerca di *Cytomegalovirus* positiva, riattivazione di infezione da *Cytomegalovirus* e viremia da *Cytomegalovirus*.

⁵ Nuova insorgenza o riattivazione. Include *herpes zoster* e infezione da *Herpes virus*.

⁶ Include infezione delle vie urinarie e urosepsi.

⁷ Include sepsi, sepsi streptococcica, shock settico e sepsi enterococcica.

⁸ Include candidiasi orale e infezione da *Candida*.

⁹ Include *tumour flare* e dolore tumorale.

¹⁰ Sulla base del *Consensus Grading ASTCT* (Lee 2019).

¹¹ Include neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica, disestesia, parestesia, ipoestesia, neuropatia motoria periferica e polineuropatia.

¹² Include stato confusionale, delirium e ICANS.

¹³ Include dolore addominale, fastidio addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore e dolore gastrointestinale.

¹⁴ Include colite, colite ischemica ed enterocolite.

¹⁵ Include pancreatite e pancreatite acuta.

¹⁶ Include eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculo-papulare, eritema, prurito, esantema eritematoso, orticaria ed eritema multiforme.

¹⁷ Include artralgia, dolore muscoloscheletrico, dolore dorsale, dolore osseo, mialgia, dolore al collo, dolore ad un arto, dolore toracico muscolo-scheletrico e dolore toracico non cardiaco.

¹⁸ Include bilirubina ematica aumentata e iperbilirubinemia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le descrizioni che seguono riflettono le informazioni relative alle reazioni avverse significative associate a Columvi in monoterapia e/o in terapia di associazione. Quando somministrato in associazione, i dettagli delle reazioni avverse significative per Columvi sono presentati separatamente se sono state notate differenze clinicamente rilevanti rispetto alla monoterapia con Columvi.

Sindrome da rilascio di citochine

Columvi in monoterapia

Si è manifestata CRS di qualsiasi grado (secondo i criteri ASTCT) nel 67,6% dei pazienti che hanno ricevuto Columvi in monoterapia; sono state segnalate CRS di grado 1 nel 50,3% dei pazienti, CRS di grado 2 nel 13,1% dei pazienti, CRS di grado 3 nel 2,8% dei pazienti e CRS di grado 4 nell'1,4% dei pazienti. La CRS si è manifestata più di una volta nel 32,4% (47/145) dei pazienti; 36/47 pazienti hanno manifestato solo molteplici eventi di CRS di grado 1. Non sono stati osservati casi fatali di CRS. La CRS si è risolta in tutti i pazienti, eccetto uno. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di CRS.

Nei pazienti con CRS, le manifestazioni più comuni della CRS includevano piressia (99,0%), tachicardia (25,5%), ipotensione (23,5%), brividi (14,3%) e ipossia (12,2%). Gli eventi di grado 3 o superiori associati a CRS includevano ipotensione (3,1%), ipossia (3,1%), piressia (2,0%) e tachicardia (2,0%).

Dopo la prima dose di Columvi da 2,5 mg, l'8° Giorno del 1° Ciclo si è manifestata CRS di qualsiasi grado nel 54,5% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza (dall'inizio dell'infusione) di 12,6 ore (intervallo: 5,2-50,8 ore) e una durata mediana di 31,8 ore (intervallo: 0,5-316,7 ore); nel 33,3% dei pazienti dopo la dose da 10 mg il 15° Giorno del 1° Ciclo, con un tempo mediano all'insorgenza di 26,8 ore (intervallo: 6,7-125,0 ore) e una durata mediana di 16,5 ore (intervallo: 0,3-109,2 ore); nel 26,8% dei pazienti dopo la dose da 30 mg al 2° Ciclo, con un tempo mediano all'insorgenza di 28,2 ore (intervallo: 15,0-44,2 ore) e una durata mediana di 18,9 ore (intervallo: 1,0-180,5 ore). È stata segnalata CRS nello 0,9% dei pazienti al 3° Ciclo e nel 2% dei pazienti dopo il 3° Ciclo.

Dopo la prima dose di Columvi (2,5 mg) si è manifestata CRS di grado ≥ 2 nel 12,4% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza di 9,7 ore (intervallo: 5,2-19,1 ore) e una durata mediana di 50,4 ore (intervallo: 6,5-316,7 ore). Dopo la dose di Columvi da 10 mg il 15° Giorno del 1° Ciclo, l'incidenza di CRS di grado ≥ 2 si è ridotta al 5,2% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza di 26,2 ore (intervallo: 6,7-144,2 ore) e una durata mediana di 30,9 ore (intervallo: 3,7-227,2 ore). Dopo la dose di Columvi da 30 mg il 1° Giorno del 2° Ciclo si è manifestata CRS di grado ≥ 2 in un paziente (0,8%), con un tempo all'insorgenza di 15,0 ore e una durata di 44,8 ore. Dopo il 2° Ciclo non è stato segnalato alcun caso di CRS di grado ≥ 2 .

Su 145 pazienti, 7 pazienti (4,8%) hanno manifestato prove di funzionalità epatica aumentate (AST e ALT > 3 volte l'ULN e/o bilirubina totale > 2 volte l'ULN) segnalate in concomitanza con CRS (n = 6) o con la progressione della malattia (n = 1).

Tra i 25 pazienti che hanno manifestato CRS di grado ≥ 2 dopo Columvi, 22 (88,0%) hanno ricevuto tocilizumab, 15 (60,0%) hanno ricevuto corticosteroidi e 14 (56,0%) hanno ricevuto sia tocilizumab che corticosteroidi. A 10 pazienti (40,0%) è stato somministrato ossigeno. Tutti i 6 pazienti (24,0%) con CRS di grado 3 o 4 hanno ricevuto un unico vasopressore.

A seguito della somministrazione di Columvi, l'ospedalizzazione dovuta all'insorgenza di CRS è avvenuta nel 22,1% dei pazienti e la durata mediana del ricovero riportata è stata di 4 giorni (intervallo: 2-15 giorni).

Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino

CRS di qualsiasi grado (sulla base dei criteri ASTCT) si è manifestata nel 44,2% dei pazienti che hanno ricevuto Columvi con gemcitabina e oxaliplatino. Sono state segnalate CRS di grado 1 sono state segnalate nel 31,4% dei pazienti, CRS di grado 2 nel 10,5% dei pazienti e CRS di grado 3 nel 2,3% dei pazienti. La CRS si è manifestata più di una volta nel 21,5% (37/172) dei pazienti; 30/37 pazienti hanno manifestato solo molteplici eventi di CRS di grado 1. Non sono stati osservati casi di CRS di grado 4 o fatali. La CRS si è risolta in tutti i pazienti, eccetto uno. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di CRS.

Nei pazienti con CRS, le manifestazioni più comuni della CRS includevano piressia (98,7%), ipotensione (22,4%), brividi (17,1%) e ipossia (14,5%). Gli eventi di grado 3 o superiore associati a CRS includevano ipotensione (6,6%), ipossia (5,3%), piressia (3,9%), brividi (1,3%) e diarrea (1,3%).

Dopo la prima dose di Columvi da 2,5 mg all'8° Giorno del 1° Ciclo, si è manifestata CRS di qualsiasi grado nel 34,9% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza (dall'inizio dell'infusione) di 12,6 ore (intervallo: 4,4-54,7 ore) e una durata mediana di 19,8 ore (intervallo: 2,0-168,0 ore); dopo la dose da 10 mg al 15° Giorno del 1° Ciclo, nel 14,4% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza di 22,8 ore (intervallo: 7,4-81,2 ore) e una durata mediana di 10,6 ore (intervallo: 1,0-248,5 ore); dopo la dose da 30 mg al 2° Ciclo, nel 9,3% dei pazienti, con tempo mediano all'insorgenza di 23,5 ore (intervallo: 14,7-33,4 ore) e una durata mediana di 18,4 ore (intervallo: 8,3-137,0 ore). È stata segnalata CRS, al 3° Ciclo, nel 6,7% dei pazienti e, dopo il 3° Ciclo, nell'11,0% dei pazienti.

A seguito della prima dose di Columvi (2,5 mg) si è manifestata CRS di grado ≥ 2 nel 10,5% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza di 12,0 ore (intervallo: 4,4-30,5 ore) e una durata mediana di 42,3 ore (intervallo: 3,5-143,7 ore). Nella maggior parte dei pazienti (14/18) che hanno manifestato CRS di grado ≥ 2 , il tempo di insorgenza è stato entro 8 ore dall'inizio della prima dose di Columvi (2,5 mg) o hanno presentato febbre $\geq 1,5$ ore prima dell'insorgenza di altri sintomi di CRS di grado ≥ 2 . Al 15° Giorno del 1° Ciclo, dopo la dose di Columvi da 10 mg, l'incidenza di CRS di grado ≥ 2 si è ridotta all'1,8% dei pazienti, con un tempo mediano all'insorgenza di 22,3 ore (intervallo: 7,4-22,8 ore) e una durata mediana di 37,0 ore (intervallo: 34,8-248,5 ore). Al 1° Giorno del 2° Ciclo, dopo la dose di Columvi da 30 mg, non ci sono stati eventi di CRS di grado ≥ 2 . Dopo il 2° Ciclo, tre pazienti (2,0%) hanno manifestato CRS di grado ≥ 2 (tutti eventi di grado 2).

Su 172 pazienti, 2 (1,2%) hanno manifestato prove di funzionalità epatica aumentate (AST e ALT > 3 volte l'ULN), segnalate in concomitanza con CRS.

Su 76 pazienti con CRS di qualsiasi grado, 28 (36,8%) sono stati trattati con tocilizumab, 39 (51,3%) con corticosteroidi e 18 (23,7%) hanno ricevuto sia tocilizumab che corticosteroidi.

Tra i 22 pazienti che, dopo Columvi, hanno manifestato CRS di grado ≥ 2 , 16 (72,7%) hanno ricevuto tocilizumab, 15 (68,2%) hanno ricevuto corticosteroidi e 12 (54,5%) hanno ricevuto sia tocilizumab che corticosteroidi. A 11 pazienti (50,0%) è stato somministrato ossigeno. Tutti i 4 pazienti (18,2%) con CRS di grado 3 hanno ricevuto un unico vasopressore.

A seguito della somministrazione di Columvi, l'ospedalizzazione causata dall'insorgenza di CRS è avvenuta nel 19,8% dei pazienti e la durata mediana del ricovero registrata è stata di 5 giorni (intervallo: 2-85 giorni).

Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie

Negli studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di ICANS, anche di grado 3 e superiore. Le più frequenti manifestazioni cliniche di ICANS erano confusione, riduzione del livello di coscienza, disorientamento, convulsioni, afasia e disgrafia. Sulla base dei dati disponibili, nella maggior parte dei casi, la comparsa di neurotossicità era concomitante alla CRS.

Nella maggior parte dei casi di ICANS, il tempo di insorgenza era di 1-7 giorni, con una mediana di 2 giorni dopo la dose più recente. Solo pochi eventi si sono manifestati dopo più di un mese dall'inizio del trattamento con Columvi.

Infezioni gravi

Nei pazienti che hanno ricevuto Columvi in monoterapia, sono state segnalate infezioni gravi nel 15,9% dei casi. Le infezioni gravi più frequenti sono state sepsi (4,1%), COVID-19 (3,4%) e polmonite da COVID-19 (2,8%), segnalate nel $\geq 2\%$ dei pazienti. Sono stati segnalati decessi correlati a infezione nel 4,8% dei pazienti (dovuti a sepsi, polmonite da COVID-19 e COVID-19). Quattro pazienti (2,8%) hanno manifestato infezioni gravi in concomitanza con neutropenia di grado 3 o 4.

Nei pazienti che hanno ricevuto Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino, sono state segnalate infezioni gravi nel 22,7% dei casi. Le infezioni gravi più frequenti sono state infezione polmonare (5,8%), COVID-19 (4,7%) e infezione delle vie respiratorie inferiori (2,9%), segnalate nel $\geq 2\%$ dei pazienti. Sono stati segnalati decessi correlati a infezione nel 3,5% dei pazienti (dovuti a COVID-19, infezione polmonare, infezione delle vie respiratorie e shock settico). Un paziente (0,6%) ha manifestato un'infezione grave (infezione polmonare) in concomitanza con neutropenia di grado 3.

Polmonite

In 2 pazienti (1,2%) trattati con Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino sono stati segnalati eventi di polmonite (esclusa l'infezione polmonare ad eziologia infettiva), entrambi fatali. Dalla prima dose di Columvi, il tempo mediano di insorgenza della polmonite è stato di 168 giorni (intervallo: 102-255 giorni).

Colite

In 1 paziente (0,7%) trattato con Columvi in monoterapia, è stata segnalata colite (grado 4), con un tempo di insorgenza dalla prima dose di Columvi di 104 giorni.

In 4/172 pazienti (2,3%) trattati con Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino sono stati segnalati eventi di colite (escludendo l'eziologia infettiva). Due pazienti (1,2%) hanno manifestato eventi di grado 3. Dalla prima dose di Columvi, il tempo mediano di insorgenza della colite è stato di 154 giorni (intervallo: 115-187 giorni).

Infezioni opportunistiche

Eventi da CMV sono stati segnalati in 6/467 (1,3%) dei pazienti trattati con Columvi in monoterapia, con 1 paziente (0,2%) che ha manifestato una corioretinite da CMV di grado 3.

La polmonite da *Pneumocystis jirovecii* è stata riportata in 4/467 (0,9%) dei pazienti, 3 dei quali (0,6%) hanno avuto eventi di grado 3.

In 11 pazienti (6,4%) trattati con Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino, sono stati segnalati eventi di CMV, con 1 paziente (0,6%) che ha manifestato viremia da CMV di grado 3. In 3 pazienti (1,7%) è stata segnalata candidiasi orale; tutti questi eventi sono stati di grado 1-2. In 1 paziente (0,6%) è stata segnalata polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (grado 3); si tratta dello stesso paziente che ha sviluppato viremia da CMV di grado 3. In 1 paziente (0,6%) è stata segnalata meningite da *Borrelia* (grado 2).

Neutropenia

Sono state segnalate neutropenia (compresa conta dei neutrofili diminuita) nel 40,0% dei pazienti e neutropenia severa (di grado 3 o 4) nel 29,0% dei pazienti che hanno ricevuto Columvi in monoterapia. Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento di neutropenia è stato di 29 giorni (intervallo: 1-203 giorni). Nell'11,7% dei pazienti si è manifestata neutropenia prolungata (di durata superiore a 30 giorni). La maggior parte dei pazienti con neutropenia (79,3%) è stata trattata con un fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie (G-CSF). Nel 3,4% dei pazienti è stata segnalata neutropenia febbrile.

Tumour flare

Nell'11,7% dei pazienti che hanno ricevuto Columvi in monoterapia è stato segnalato *tumour flare*, compresi *tumour flare* di grado 2 nel 4,8% dei pazienti e *tumour flare* di grado 3 nel 2,8% dei pazienti. È stato osservato *tumour flare* che ha interessato i linfonodi della testa e del collo con presenza di dolore e con il coinvolgimento dei linfonodi del torace con sintomi di respiro corto dovuti allo sviluppo di versamento della pleura. La maggior parte degli eventi di *tumour flare* (16/17) si è verificata durante il 1° Ciclo, mentre non è stato segnalato alcun evento di *tumour flare* dopo il 2° Ciclo. Il tempo mediano all'insorgenza di *tumour flare* di qualsiasi grado è stato di 2 giorni (intervallo: 1-16 giorni), mentre la durata mediana è stata di 3,5 giorni (intervallo: 1-35 giorni).

Tra gli 11 pazienti che hanno manifestato *tumour flare* di grado ≥ 2 , 2 pazienti (18,2%) hanno ricevuto analgesici, 6 pazienti (54,5%) hanno ricevuto corticosteroidi e analgesici, tra cui derivati della morfina, 1 paziente (9,1%) ha ricevuto corticosteroidi e antiemetici, e 2 pazienti (18,2%) non hanno necessitato di trattamento. Tutti gli eventi di *tumour flare* si sono risolti, tranne in un paziente con un evento di grado ≥ 2 . Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di *tumour flare*.

Sindrome da lisi tumorale

In 2 pazienti (1,4%) che hanno ricevuto Columvi in monoterapia è stata segnalata TLS, in entrambi i casi, di grado 3 di severità. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 2 giorni, mentre la durata mediana è stata di 4 giorni (intervallo: 3-5 giorni).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche non sono stati segnalati episodi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere strettamente monitorati per identificare la comparsa di segni o sintomi di reazioni avverse, istituendo un adeguato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX28

Meccanismo d'azione

Glofitamab è un anticorpo monoclonale bispecifico che si lega in modo bivalente al CD20 espresso sulla superficie delle cellule B e in modo monovalente al CD3 nel complesso recettoriale delle cellule T espresso sulla superficie di queste ultime. Legandosi simultaneamente al CD20 sulla cellula B e al CD3 sulla cellula T, glofitamab media la formazione di una sinapsi immunologica con conseguente attivazione e proliferazione delle cellule T, secrezione di citochine e rilascio di proteine citolitiche, che determina la lisi delle cellule B esprimenti CD20.

Effetti farmacodinamici

Nello studio NP30179, l'84% (84/100) dei pazienti presentava già prima del pretrattamento con obinutuzumab una deplezione delle cellule B (< 70 cellule/ μ L). Prima dell'inizio del trattamento con Columvi, la percentuale di pazienti con deplezione delle cellule B è aumentata al 100% (94/94) dopo il

pretrattamento con obinutuzumab e la conta delle cellule B è rimasta bassa durante il trattamento con Columvi.

Nel corso del 1° Ciclo (schema posologico di aumento graduale della dose, *-step-up-*) sono stati osservati aumenti transitori dei livelli plasmatici di IL-6 dopo 6 ore dall'infusione di Columvi. I livelli sono rimasti elevati 20 ore dopo l'infusione e sono tornati ai valori basali prima dell'infusione successiva.

Nello studio GO41944 (STARGLO), il 63,9% (115/180) dei pazienti, già prima del pretrattamento con obinutuzumab, presentava deplezione delle cellule B (< 70 cellule/ μ L). Prima dell'inizio del trattamento con Columvi, la percentuale di pazienti con deplezione delle cellule B è aumentata al 79,4% (143/180) dopo pretrattamento con obinutuzumab e la conta delle cellule B è rimasta bassa durante il trattamento con Columvi.

Elettrofisiologia del cuore

Nello studio NP30179, 16/145 pazienti esposti a Columvi hanno manifestato un valore QTc post-basale > 450 ms. Lo sperimentatore ha valutato come clinicamente significativo uno di questi casi. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa del prolungamento del QTc.

Nello studio GO41944 (STARGLO), 16/172 pazienti esposti a Columvi hanno manifestato un valore QTc post-basale > 450 ms. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa del prolungamento del QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

DLBCL recidivante o refrattario

Columvi in monoterapia

Per valutare Columvi, in pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B recidivante o refrattario, è stata condotta una sperimentazione (NP30179) in aperto, multicentrica e multicoorte. In una coorte con DLBCL, a braccio singolo trattata in monoterapia ($n = 108$), i pazienti con DLBCL recidivante o refrattario dovevano aver ricevuto almeno due linee precedenti di terapia sistemica, comprendenti un anticorpo monoclonale anti-CD20 e un'antraciclina. I pazienti con linfoma follicolare di grado 3b (FL3b) e trasformazione di Richter non erano idonei al reclutamento. Ci si aspettava che i pazienti presentassero DLBCL CD20-positivo, ma l'analisi della positività al biomarcatore non era un requisito per l'inclusione (vedere paragrafo 4.4).

Lo studio ha escluso i pazienti con uno stato di validità fisica secondo PS ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) ≥ 2 , significativa malattia cardiovascolare (come malattia cardiaca di classe III o IV, secondo i criteri della *New York Heart Association*, infarto miocardico negli ultimi 6 mesi, aritmie instabili o angina instabile), malattia polmonare attiva significativa, compromissione delle funzionalità renali ($\text{CrCL} < 50$ mL/min, con livello di creatinina sierica elevato), malattia autoimmune attiva che necessita di terapia immunosoppressiva, infezioni attive (ossia infezione attiva cronica da virus di Epstein-Barr [EBV], epatite C acuta o cronica, epatite B, HIV), leucoencefalopatia multifocale progressiva, presenza attuale o anamnesi di linfoma o malattia del sistema nervoso centrale (SNC), anamnesi di sindrome da attivazione macrofagica/linfocitocitosi emofagocitica, precedente trapianto allogenico di cellule staminali, precedente trapianto di organo o transaminasi epatiche ≥ 3 volte l'ULN.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a pretrattamento con obinutuzumab il 1° Giorno del 1° Ciclo. I pazienti hanno ricevuto 2,5 mg di Columvi l'8° Giorno del 1° Ciclo, 10 mg di Columvi il 15° Giorno del 1° Ciclo e 30 mg di Columvi il 1° Giorno del 2° Ciclo, secondo lo schema posologico di aumento graduale della dose (*step-up*). I pazienti hanno continuato a ricevere 30 mg di Columvi il 1° Giorno dei 3°-12° Cicli. Ogni ciclo aveva una durata di 21 giorni. I pazienti sono stati sottoposti a una mediana di 5 cicli di trattamento con Columvi (intervallo: 1-13 cicli); il 34,7% dei pazienti è stato sottoposto a 8 o

più cicli di trattamento con Columvi, mentre il 25,7% è stato sottoposto a 12 cicli di trattamento con Columvi.

Le caratteristiche demografiche e della malattia, al basale, erano le seguenti: età mediana di 66 anni (intervallo: 21-90 anni), in particolare, il 53,7% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 15,7% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 75 anni; il 69,4% dei pazienti era di sesso maschile; il 74,1% era bianco, il 5,6% asiatico, lo 0,9% nero o afroamericano e il 5,6% ispanico o latinoamericano; il *performance status* secondo l'ECOG era di 0 (46,3%) o 1 (52,8%). La maggior parte dei pazienti (71,3%) era affetta da DLBCL non altrimenti specificato, il 7,4% da DLBCL trasformatosi da linfoma follicolare, l'8,3% da linfoma a cellule B ad alto grado (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBCL) o altra istologia trasformata da linfoma follicolare, il 7,4% da HGBCL e il 5,6% da linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL). Il numero mediano di linee precedenti di terapia ammontava a 3 (intervallo: 2-7); il 39,8% dei pazienti era stato sottoposto a 2 linee precedenti mentre il 60,2% era stato sottoposto a 3 o più linee precedenti di terapia. Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti a chemioterapia (tutti i pazienti avevano ricevuto una terapia con agenti alchilanti e il 98,1% dei pazienti aveva ricevuto una terapia con antracicline) e avevano ricevuto una precedente terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20; il 35,2% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia CAR-T e il 16,7% era stato sottoposto a un trapianto autologo di cellule staminali. La maggior parte dei pazienti (89,8%) presentava malattia refrattaria, il 60,2% presentava malattia refrattaria primaria e l'83,3% era refrattario all'ultima terapia precedente.

La misura del risultato primario di efficacia (*primary efficacy outcome*) era il tasso di risposta completa (CR) secondo la valutazione di un comitato di revisione indipendente (IRC) basata sui criteri di Lugano del 2014. La durata mediana globale dell'osservazione (*follow-up*) era di 15 mesi (intervallo: 0-21 mesi). I risultati di efficacia secondari (*secondary efficacy outcome*) includevano tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR), durata della risposta (*duration of response*, DOR), durata della risposta completa (*duration of complete response*, DOCR) e tempo alla prima risposta completa (*time to first complete response*, TCFR), secondo la valutazione dell'IRC.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8. Riassunto dell'efficacia in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario

Obiettivi di efficacia (<i>Efficacy endpoints</i>)	Columvi N=108
Risposta completa	
Pazienti con CR, n (%)	38 (35,2)
IC al 95%	[26,24; 44,96]
Tasso di risposta globale	
Pazienti con CR o PR, n (%)	54 (50,0)
IC al 95%	[40,22; 59,78]
Durata della risposta completa¹	
DOCR mediana, mesi [IC al 95%]	NS [18,4; NS]
Intervallo, mesi	0 ² -20 ²
DOCR a 12 mesi, % [IC al 95%] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Durata della risposta⁴	
Durata mediana, mesi [IC al 95%]	14,4 [8,6; NS]
Intervallo, mesi	0 ² -20 ²

Obiettivi di efficacia (<i>Efficacy endpoints</i>)	Columvi N=108
Tempo alla prima risposta completa	
TFCR mediano, giorni [IC al 95%]	42 [41, 47]
Intervallo, giorni	31-308

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; PR = risposta parziale.

L'analisi dell'ipotesi è stata effettuata sull'obiettivo primario (*endpoint* primario) del tasso di CR, secondo la valutazione dell'IRC.

¹ Per DOCR si intende la data della prima risposta completa fino alla progressione della malattia o al decesso per qualsiasi causa.

² Osservazioni censurate.

³ Tassi liberi da eventi, sulla base delle stime di Kaplan-Meier.

⁴ Per DOR si intende la data della prima risposta (PR o CR) fino alla progressione della malattia o al decesso per qualsiasi causa.

Il periodo di osservazione (*follow-up*) mediano per la DOR è stato di 12,8 mesi (intervallo: 0-20 mesi).

Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino

L'efficacia di Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino (Columvi + GemOx) è stata valutata nello studio GO41944 (STARGLO), uno studio clinico in aperto, multicentrico, randomizzato, condotto su 274 pazienti con DLBCL recidivante/refrattario non altrimenti specificato (DLBCL NOS).

Lo studio includeva pazienti con DLBCL NOS che avevano ricevuto solo una precedente linea di terapia e che non erano candidabili per il trapianto di cellule staminali autologhe (*autologous stem cell transplant*, ASCT) o che avevano ricevuto ≥ 2 terapie precedenti. I pazienti dovevano avere il *Performance Status* secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 2 , CrCL ≥ 30 mL/min, transaminasi epatiche $\leq 2,5 \times$ ULN, nessuna significativa malattia cardiovascolare (come la malattia cardiaca di classe III o IV, secondo la classificazione della *New York Heart Association*, infarto miocardico negli ultimi 3 mesi, aritmie instabili o angina instabile) e nessuna presenza attuale o anamnesi di linfoma del SNC o malattia del SNC, nessuna malattia autoimmune attiva necessitante di terapia immunosoppressiva, nessuna infezione attiva (ossia infezione cronica attiva da virus di Epstein-Barr [EBV], epatite B attiva, epatite C) e nessuna anamnesi di una delle seguenti condizioni: HIV, leucoencefalopatia multifocale progressiva, linfocitopenia emofagocitica, precedente trapianto allogenico di cellule staminali o precedente trapianto d'organo. Sono stati esclusi i pazienti con HGBCL, PMBCL, o anamnesi di trasformazione di malattia indolente a DLBCL.

I pazienti che avevano ricevuto solo una precedente linea di terapia non erano considerati candidabili al trapianto, se soddisfacevano almeno uno dei seguenti criteri: età ≥ 70 anni, *Performance Status* secondo l'*Eastern Cooperative oncology Groups* (ECOG) di 2, frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$, risposta insufficiente alla terapia di salvataggio precedente all'ASCT, CrCL ≤ 45 mL/min, altre comorbidità o criteri che precludono il trapianto sulla base degli standard di pratica locale o secondo l'opinione dello sperimentatore, oppure rifiuto da parte del paziente di sottoporsi alla chemioterapia ad alte dosi e/o al trapianto.

I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 per ricevere Columvi + GemOx (N = 183) o rituximab in combinazione con gemcitabina più oxaliplatino (R - GemOx; N = 91) per 8 cicli, seguiti, per i pazienti del braccio Columvi + GemOx, da ulteriori 4 cicli di Columvi, in monoterapia. La randomizzazione è stata stratificata in funzione del numero di precedenti linee di terapia sistemica per il DLBCL (1 vs ≥ 2) e dell'esito dell'ultima terapia sistemica (recidivante vs refrattario).

Sulla base dello schema posologico di aumento graduale della dose (*step-up*), nel braccio Columvi + GemOx, i pazienti hanno ricevuto un pretrattamento con obinutuzumab il 1° Giorno del 1° Ciclo, seguito da 2,5 mg di Columvi l'8° Giorno del 1° Ciclo, 10 mg di Columvi il 15° Giorno del 1° Ciclo e 30 mg di Columvi il 1° Giorno del 2° Ciclo. I pazienti hanno continuato a ricevere 30 mg di Columvi il 1° Giorno dei cicli dal 3° al 12°. Gemcitabina (1 000 mg/m²) e oxaliplatino (100 mg/m²) sono stati somministrati per via endovenosa il 2° Giorno del 1° Ciclo e, successivamente, il 1° Giorno dei cicli successivi, fino all'8° Ciclo. In entrambi i bracci, la durata di ciascun ciclo è stata di

21 giorni. I pazienti hanno ricevuto una mediana di 11 cicli di trattamento con Columvi (intervallo: 1-13 cicli); il 64,5% ha ricevuto 8 o più cicli e il 44,8% ha ricevuto 12 cicli di trattamento con Columvi.

Al basale, le caratteristiche demografiche e della malattia erano le seguenti: età mediana di 68 anni (intervallo: 20-88 anni), con il 62,8% dei pazienti che aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 23,7% dei pazienti che aveva un'età pari o superiore a 75 anni; il 57,7% era di sesso maschile; il 42% era bianco, il 50% asiatico, e l'1,1% nero o afroamericano e il 5,8% ispanico o latino; il *Performance Status* secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era di 0 (43,3%), 1 (46,6%) o 2 (10,1%). La maggior parte dei pazienti (62,8%) aveva ricevuto 1 precedente linea di terapia sistemica; il 37,2% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più linee precedenti. Tutti i pazienti erano stati sottoposti in precedenza a chemioterapia e la maggior parte di essi (98,5%) aveva ricevuto una precedente terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20; il 7,7% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con cellule CAR-T e il 4,0% dei pazienti era stato sottoposto a un trapianto di cellule staminali autologhe. La maggior parte dei pazienti (66,8%) presentava malattia refrattaria, il 55,8% presentava malattia refrattaria primaria e il 60,6% era refrattario all'ultima terapia precedente. Le ragioni più comuni per le quali i pazienti non sono stati considerati candidabili al trapianto comprendevano l'età (42,3%), il rifiuto da parte del paziente di sottoporsi alla chemioterapia ad alte dosi e/o al trapianto (34,7%) e una risposta insufficiente alla terapia di salvataggio (9,9%).

La misura del risultato primario di efficacia (*primary efficacy outcome*) era la sopravvivenza globale (OS). Al momento dell'analisi primaria predefinita, nei pazienti randomizzati al braccio Columvi + GemOx, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della OS, rispetto ai pazienti randomizzati a R - GemOx (HR 0,59; IC al 95%: 0,40; 0,89; valore $p = 0,011$). Nel braccio R - GemOx, la OS mediana è stata di 9,0 mesi (IC 95%: 7,3; 14,4) e non è stata raggiunta nel braccio Columvi + GemOx (IC 95%: 13,8; NS). Miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati anche nel tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di CR, secondo la valutazione di un IRC, con Columvi + GemOx rispetto a R - GemOx. La PFS mediana è stata di 12,1 mesi (IC al 95%: 6,8; 18,3) nel braccio Columvi + GemOx mentre è stata di 3,3 mesi (IC al 95%: 2,5; 5,6) nel braccio R - GemOx (HR 0,37; IC al 95%: 0,25; 0,55; valore $p < 0,001$). Il tasso di risposta completa è stato del 50,3% con Columvi + GemOx e del 22,0% con R - GemOx, con una differenza del 28,3% (valore $p < 0,001$).

I risultati di sopravvivenza globale, PFS e CR ottenuti da un'analisi aggiornata condotta dopo altri 10,5 mesi di osservazione (*follow-up*), continuano a dimostrare il beneficio di Columvi + GemOx rispetto a R-GemOx. La Tabella 9 mostra i principali risultati. I grafici di Kaplan-Meier relativi alla OS e alla PFS ottenuti dall'analisi aggiornata sono presentati, rispettivamente, nella Figura 1 e nella Figura 2. Al momento dell'analisi aggiornata, per i pazienti arruolati in Europa, l'analisi esplorativa dei sottogruppi ha mostrato un *hazard ratio* per l'OS di 1,09 (IC al 95%: 0,54; 2,18) e un *hazard ratio* per la PFS di 0,84 (IC al 95%: 0,44; 1,59).

Tabella 9. Efficacia in pazienti con DLBCL, recidivante o refrattario, trattati con Columvi in associazione con gemcitabina e oxaliplatino (ITT)

Obiettivi di efficacia (<i>Efficacy endpoints</i>)	Analisi aggiornata (mediana del tempo di osservazione=20,7 mesi)	
	Columvi+GemOx N=183	R-GemOx N=91
Sopravvivenza globale		
Numero (%) di decessi	80 (43,7)	52 (57,1)
Mediana (IC al 95%), mesi	25,5 (18,3; NS)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (IC al 95%)	0,62 (0,43; 0,88)	
Sopravvivenza libera da progressione, secondo la valutazione dell'IRC		
Numero (%) di pazienti con eventi	90 (49,2)	54 (59,3)
Mediana (IC al 95%), mesi	13,8 (8,7; 20,5)	3,6 (2,5; 7,1)
HR (IC al 95%)	0,40 (0,28; 0,57)	
Tasso di risposta completa, secondo la valutazione dell'IRC		
Soggetti responsivi (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
Differenza nel tasso di risposta [IC al 95%], (%)	33,2 (20,9; 45,5)	
Tasso di risposta obiettiva, secondo la valutazione dell'IRC		
Soggetti responsivi (%) (CR, PR)	125 (68,3)	37 (40,7)
Differenza nel tasso di risposta [IC al 95%], (%)	27,7 (14,7; 40,6)	

IC = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio; NS = non stimabile.

Figura 1. Grafico di Kaplan-Meier relativo alla sopravvivenza globale nello studio GO41944 (STARGLO, analisi aggiornata; ITT)

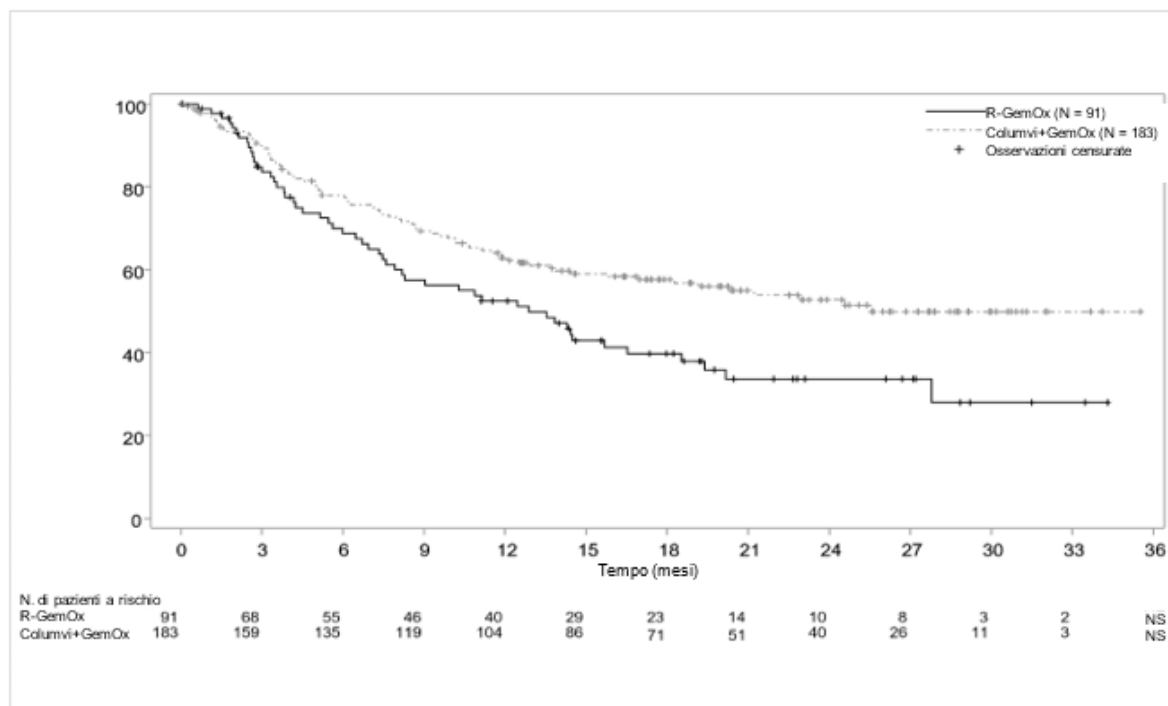
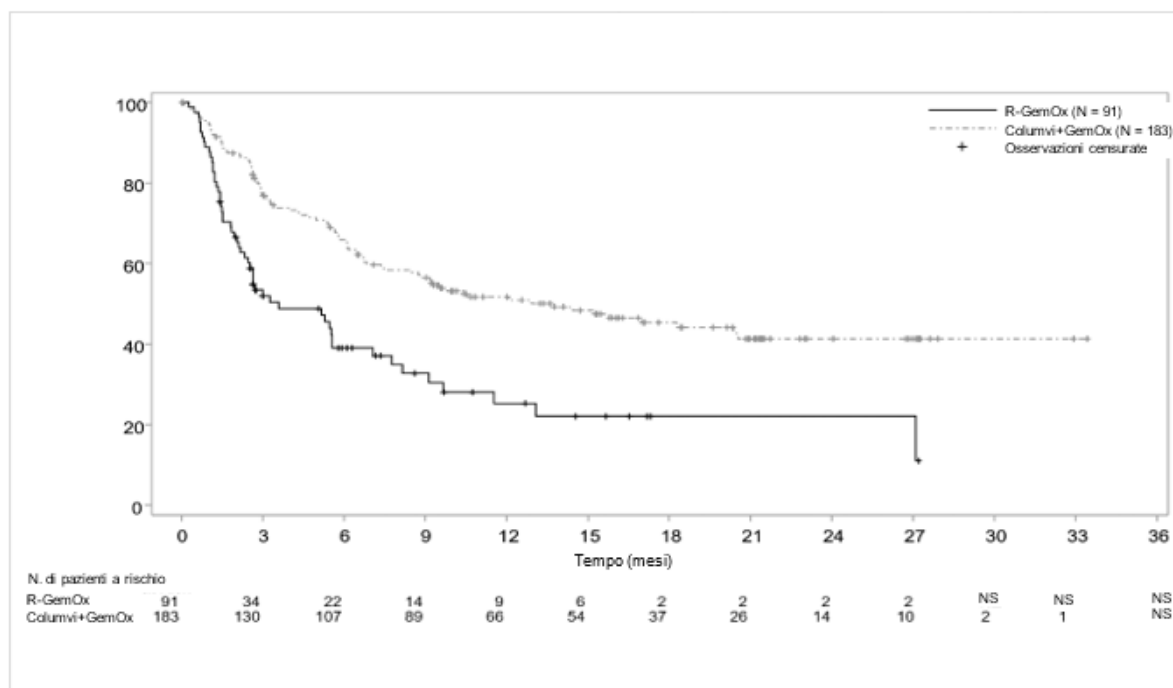


Figura 2. Grafico di Kaplan-Meier relativo alla sopravvivenza libera da progressione, nello studio GO41944, secondo la valutazione dell'IRC (STARGLO, analisi aggiornata; ITT)



Immunogenicità

Negli studi, su 608 pazienti solo 4 pazienti (0,7%), al basale, erano negativi per gli anticorpi anti-glofitamab e sono diventati positivi dopo il trattamento. A causa del numero limitato di pazienti con anticorpi diretti contro glofitamab, non è possibile trarre conclusioni in merito a un potenziale effetto di immunogenicità sull'efficacia o sulla sicurezza.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Columvi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le analisi non compartimentali indicano che la concentrazione sierica di glofitamab raggiunge il massimo livello (C_{max}) alla fine dell'infusione e diminuisce in modo bi-esponenziale. Glofitamab mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi studiato (0,005-30 mg) ed è indipendente dal tempo.

Assorbimento

Columvi viene somministrato attraverso infusione endovenosa. La concentrazione di picco di glofitamab (C_{max}) è stata raggiunta alla fine dell'infusione.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa, il volume centrale di distribuzione era di 3,34 L, simile al volume sierico totale. Il volume periferico di distribuzione era di 2,35 L.

Biotrasformazione

Il metabolismo di glofitamab non è stato studiato. Gli anticorpi vengono eliminati principalmente per via catabolica.

Eliminazione

I dati relativi alla concentrazione sierica di glofitamab in funzione del tempo sono descritti da un modello farmacocinetico di popolazione a due compartimenti, sia con *clearance* indipendente dal tempo che con *clearance* che varia nel tempo.

La *clearance* indipendente dal tempo è stata stimata in 0,633 L/die, mentre la *clearance* iniziale variabile nel tempo in 0,814 L/die, con un decadimento esponenziale nel tempo ($K_{des} \sim 1,5/\text{die}$). L'emivita di decadimento dal valore di *clearance* totale iniziale alla sola *clearance* indipendente dal tempo è stata stimata in 0,471 giorni.

L'emivita effettiva nella fase lineare (ossia dopo che il contributo della *clearance* variabile nel tempo è sceso a un livello trascurabile) è di 7,92 giorni (media geometrica, IC al 95%: 4,69; 11,90), sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state notate differenze nell'esposizione a glofitamab tra i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni e i pazienti di età inferiore a 65 anni.

Compromissione renale

L'analisi farmacocinetica di popolazione su glofitamab ha evidenziato che la *clearance* della creatinina non influisce sulla farmacocinetica di glofitamab. In pazienti con compromissione renale lieve o moderata (CrCL compresa tra 30 e < 90 mL/min), la farmacocinetica di glofitamab è risultata simile a quella nei pazienti con funzionalità renale nella norma. In pazienti con compromissione renale severa, Columvi non è stato studiato.

Compromissione epatica

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno evidenziato che una lieve compromissione epatica non influisce sulla farmacocinetica di glofitamab. In pazienti con lieve compromissione epatica (bilirubina totale da > limite superiore della norma [ULN] a $\leq 1,5$ volte l'ULN o AST > ULN), la farmacocinetica di glofitamab è risultata simile a quella nei pazienti con funzionalità epatica nella norma. In pazienti con compromissione epatica moderata o severa, Columvi non è stato studiato.

Effetti sulla base di età, sesso e peso corporeo

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di glofitamab sulla base di età (21-90 anni), sesso e peso corporeo (31-148 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi per determinare il potenziale carcinogeno e mutageno di glofitamab.

Fertilità

Non sono state effettuate valutazioni di fertilità sugli animali per esaminare l'effetto di glofitamab.

Tossicità per la riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo sugli animali per valutare l'effetto di glofitamab. Considerando il ridotto trasferimento placentare di anticorpi durante il primo

trimestre, il meccanismo d'azione di glofitamab (deplezione delle cellule B, attivazione delle cellule T bersaglio-dipendente -*target-dependent*- e rilascio di citochine), i dati di sicurezza disponibili relativi a glofitamab e i dati su altri anticorpi anti-CD20, il rischio di teratogenicità è basso. La deplezione prolungata delle cellule B può comportare un aumento del rischio di infezioni opportunistiche, che potrebbe causare perdita fetale. Anche la CRS transitoria associata alla somministrazione di Columvi potrebbe essere dannosa per il feto (vedere paragrafo 4.6).

Tossicità sistemica

In uno studio su scimmie cinomolghe (*cynomolgus*), dopo una singola dose endovenosa di glofitamab (0,1 mg/kg), senza pretrattamento con obinutuzumab, gli animali in cui si è sviluppata CRS severa hanno manifestato erosioni nel tratto gastrointestinale e infiltrati di cellule infiammatorie nella milza, nei sinusoidi epatici e, sporadicamente, in altri organi. Questi infiltrati di cellule infiammatorie erano verosimilmente secondari all'attivazione delle cellule immunitarie indotta dalle citochine. Il pretrattamento con obinutuzumab ha prodotto un'attenuazione del rilascio di citochine indotto da glofitamab e degli effetti avversi correlati tramite la deplezione delle cellule B nel sangue periferico e nel tessuto linfoide. Ciò ha permesso di somministrare dosi di glofitamab almeno 10 volte più elevate (1 mg/kg) nelle scimmie cinomolghe (*cynomolgus*), che si sono tradotte in una C_{max} fino a 3,74 volte la C_{max} nell'uomo, alla dose raccomandata di 30 mg.

Tutti gli esiti osservati con glofitamab sono stati considerati effetti farmacologicamente mediati e reversibili. Non sono stati condotti studi di durata superiore a 4 settimane, in quanto glofitamab è risultato altamente immunogenico nelle scimmie cinomolghe e ha determinato una riduzione dell'esposizione e dell'effetto farmacologico.

Poiché tutti i pazienti con DLBCL recidivante o refrattario da trattare sono stati precedentemente esposti a trattamento anti-CD20, la maggior parte avrà probabilmente bassi livelli di cellule B circolanti a causa degli effetti residui della precedente terapia anti-CD20, prima del trattamento con obinutuzumab. Pertanto, il modello animale senza precedente trattamento con rituximab (o altro anti-CD20) potrebbe non riflettere pienamente il contesto clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Metionina
Saccarosio
Polisorbato 20 (E432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

30 mesi.

Soluzione diluita per infusione endovenosa

La stabilità fisico-chimica dopo la diluizione è stata dimostrata per un massimo di 72 ore a 2-8 °C e di 24 ore a 30 °C, seguite da un tempo massimo di infusione di 8 ore.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la diluizione, prima dell'uso, sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione

2,5 mL di concentrato per soluzione per infusione in flaconcino (di vetro incolore di tipo I) da 6 mL con tappo (in gomma butilica).

Confezione da 1 flaconcino.

Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione

10 mL di concentrato per soluzione per infusione in flaconcino (in vetro incolore di tipo I) da 15 mL con tappo (in gomma butilica).

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione diluita di Columvi può essere somministrata mediante sacca per infusione endovenosa (tutte le dosi) o siringa per infusione endovenosa (solo la dose da 2,5 mg).

Istruzioni per la diluizione

- Columvi non contiene conservanti ed è esclusivamente monouso.
- Columvi deve essere diluito da un operatore sanitario in condizioni di asepsi prima della somministrazione endovenosa.
- Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il flaconcino di Columvi per escludere la presenza di particelle o alterazioni del colore. Columvi è una soluzione trasparente e incolore. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.

Preparazione della sacca per infusione endovenosa

- Con l'ausilio di un ago e di una siringa sterili, prelevare dalla sacca per infusione il volume adeguato di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), come descritto nella Tabella 10, e gettarlo.
- Con l'ausilio di un ago e di una siringa sterili, prelevare dal flaconcino il volume di Columvi concentrato necessario per la dose prevista e diluirlo nella sacca per infusione (vedere Tabella 10). Gettare eventuali residui inutilizzati contenuti nel flaconcino.
- Dopo la diluizione la concentrazione finale di glofitamab deve essere compresa tra 0,1 mg/mL e 0,6 mg/mL.

- Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione eccessiva di schiuma. Non agitare.
- Ispezionare la sacca per infusione per escludere la presenza di particelle. Se presenti, gettare la sacca.
- Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente (25 °C).

Tabella 10. Diluizione di Columvi per la sacca per infusione endovenosa

Dose di Columvi da somministrare	Dimensione della sacca per infusione	Volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%) da prelevare e gettare	Volume di Columvi concentrato da aggiungere
2,5 mg	50 mL	27,5 mL	2,5 mL
	100 mL	77,5 mL	2,5 mL
10 mg	50 mL	10 mL	10 mL
	100 mL	10 mL	10 mL
30 mg	50 mL	30 mL	30 mL
	100 mL	30 mL	30 mL

Preparazione della siringa per infusione endovenosa (solo la dose da 2,5 mg)

Per preparare la dose, utilizzare un metodo con due siringhe con un connettore. Il volume finale della soluzione diluita è 25 mL.

- Prelevare 22,5 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) da una sacca per infusione e trasferirli in una siringa di dimensione appropriata (per esempio, 30 mL).
- Dal flaconcino, prelevare 2,5 mL di Columvi concentrato, utilizzando un ago sterile e trasferirli in una seconda siringa. Gettare l'eventuale quantità inutilizzata rimasta nel flaconcino.
- Collegare un connettore alle due siringhe e trasferire il Columvi concentrato nella siringa contenente la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o la soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%). Dopo la diluizione, la concentrazione finale di glofitamab deve essere 0,1 mg/mL.
- Scollegare le siringhe. Aspirare aria dalla siringa contenente la soluzione diluita di Columvi e richiudere.
- Per miscelare la soluzione capovolgere delicatamente la siringa per evitare un'eccessiva formazione di schiuma. Non agitare.
- Rimuovere eventuali bolle d'aria dalla siringa prima della somministrazione.

Somministrazione

Somministrare solo attraverso infusione endovenosa.

Non somministrare attraverso *push endovenoso* o in bolo.

Somministrare attraverso infusione endovenosa mediante una linea di infusione dedicata utilizzando una pompa per infusione endovenosa o pompa a siringa, per un massimo di 8 ore.

Una volta svuotata la sacca per infusione o la siringa di Columvi, garantire che venga somministrata l'intera dose di Columvi pulendo la linea di infusione con una sacca per infusione o una siringa contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%). Continuare l'infusione alla stessa velocità raccomandata secondo la Tabella 2.

Incompatibilità

Per diluire Columvi deve essere usata esclusivamente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%), poiché non sono stati testati altri solventi.

Quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), Columvi è compatibile con sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE), polipropilene (PP) o poliolefina. Quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), Columvi è compatibile con sacche per infusione endovenosa in PVC. Columvi è compatibile con le siringhe in PP, quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%).

Non sono state osservate incompatibilità con deflussori che presentano superfici a contatto con il prodotto in poliuretano (PUR), PVC, PE, polibutadiene (PBD), polietere-uretano (PEU), policarbonato (PC), silicone, politetrafluoroetilene (PTFE) o acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS), e filtri in linea con membrana in polietersulfone (PES) o polisulfone. L'uso di filtri in linea con membrana è facoltativo.

Smaltimento

Il flaconcino di Columvi è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1742/001
EU/1/23/1742/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 luglio 2023
Data del rinnovo più recente: 8 maggio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Germania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di Columvi in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di:

- informare i medici circa la necessità di fornire a ogni paziente la scheda per il paziente e di spiegarne il contenuto, che include l'elenco dei sintomi di CRS e ICANS, per esortare il paziente ad agire in caso di comparsa di CRS e ICANS a rivolgersi immediatamente a un medico;
- esortare il paziente ad agire in caso di comparsa dei sintomi di CRS e/o ICANS a rivolgersi immediatamente a un medico;
- informare i medici circa il rischio di *tumour flare* e le sue manifestazioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accertarsi che, in ogni Stato membro in cui viene commercializzato Columvi, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescrivano, dispensino o usino Columvi abbiano la possibilità di consultare/ricevano un opuscolo per gli operatori sanitari, che conterrà:

- una descrizione del *tumour flare* e informazioni su riconoscimento precoce, diagnosi appropriata e monitoraggio del *tumour flare*;
- un promemoria della necessità di fornire a ogni paziente la scheda per il paziente, comprendente un elenco dei sintomi di CRS e ICANS, per indurre i pazienti a rivolgersi immediatamente a un medico, in caso di comparsa dei sintomi.

A tutti i pazienti trattati con Columvi sarà fornita una scheda per il paziente, che conterrà i seguenti elementi chiave:

- dati di contatto del medico prescrittore di Columvi;
- elenco dei sintomi di CRS e dell'ICANS per indurre il paziente ad agire in caso di comparsa dei sintomi, incluso rivolgersi immediatamente a un medico;
- istruzioni al paziente di portare sempre con sé la scheda per il paziente e presentarla agli operatori sanitari che lo hanno in cura (operatori sanitari del pronto soccorso, ecc.);
- informazioni per gli operatori sanitari che trattano il paziente circa la possibilità che il trattamento con Columvi sia associato al rischio di CRS e ICANS.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione
glofitamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino da 2,5 mL contiene 2,5 mg di glofitamab ad una concentrazione di 1 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, metionina, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
2,5 mg/2,5 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione
Monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1742/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Columvi 2,5 mg concentrato sterile per soluzione per infusione
glofitamab
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

e.v. dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,5 mg/2,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione
glofitamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino da 10 mL contiene 10 mg di glofitamab ad una concentrazione di 1 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, metionina, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
10 mg/10 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione
Monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1742/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Columvi 10 mg concentrato sterile per soluzione per infusione
glofitamab
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

e.v. dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg/10 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione glofitamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
 - Il medico le consegnerà una scheda per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni riportate. Porti questa scheda per il paziente sempre con sé.
 - Mostri sempre la scheda per il paziente al medico o all'infermiere quando lo vede o se si reca in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Columvi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Columvi
3. Come viene somministrato Columvi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Columvi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Columvi e a cosa serve

Cos'è Columvi

Columvi è un medicinale anticancro che contiene il principio attivo glofitamab.

A cosa serve Columvi

Columvi viene usato per trattare adulti con un cancro chiamato "linfoma diffuso a grandi cellule B". Columvi può essere somministrato da solo (in monoterapia) o insieme ad altri medicinali ("chemioterapia").

- Columvi viene somministrato da solo quando il cancro è ricomparso (recidivante) oppure non ha risposto ai trattamenti precedenti (refrattario) e lei ha ricevuto due o più terapie precedenti.
- Columvi viene somministrato insieme ai medicinali gemcitabina e oxaliplatino quando il cancro è ricomparso (recidivante) oppure non ha risposto ai trattamenti precedenti (refrattario) e quando lei non può essere sottoposto a un trapianto di cellule staminali.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B è un cancro che interessa una parte del sistema immunitario (le difese dell'organismo):

- colpisce un tipo di globuli bianchi chiamati "cellule B"
- le cellule B si moltiplicano in modo incontrollato e si accumulano nei tessuti.

Come agisce Columvi

- Il principio attivo contenuto in Columvi, glofitamab, è un anticorpo monoclonale bispecifico, un tipo di proteina che si lega a due bersagli specifici nell'organismo. Si lega a una proteina specifica presente sulla superficie delle cellule B, comprese le cellule B cancerose, e anche a un'altra proteina situata sulla superficie delle "cellule T" (un altro tipo di globuli bianchi). In questo modo vengono attivate le cellule T, che si moltiplicano e provocano la distruzione delle cellule B, comprese le cellule cancerose.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Columvi

Non deve esserle somministrato Columvi

- se è allergico a glofitamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico a obinutuzumab, un altro medicinale somministrato prima di iniziare il trattamento con Columvi (vedere anche paragrafo 3 "Come viene somministrato Columvi"), o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale.

Se non è sicuro che una delle situazioni di cui sopra la riguarda, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Columvi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Columvi se

- ha un'infezione;
- ha avuto un'infezione di lunga durata (cronica) o un'infezione che continua a ripresentarsi (ricorrente);
- ha o ha avuto problemi a reni, fegato o cuore;
- ha in programma di sottoporsi a una vaccinazione nel prossimo futuro.

Se una qualsiasi delle situazioni di cui sopra la riguarda (o se ha dubbi), si rivolga al medico prima che le venga somministrato Columvi.

Presti attenzione agli effetti indesiderati gravi.

Alcuni effetti indesiderati di Columvi sono gravi e possono essere rischiosi per la vita. Durante il trattamento con Columvi questi effetti potrebbero manifestarsi in qualsiasi momento.

Informi subito il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Columvi. I sintomi di ogni effetto indesiderato sono elencati al paragrafo 4.

- **Sindrome da rilascio di citochine:** una condizione infiammatoria esagerata associata a medicinali che stimolano le cellule T, caratterizzata da febbre e compromissione di vari organi. È più probabile che la sindrome da rilascio di citochine si verifichi durante il 1° Ciclo dopo la somministrazione di Columvi (vedere paragrafo 3 "Come viene somministrato Columvi"). È necessario uno stretto monitoraggio. Prima di ogni infusione potrebbero esserle somministrati medicinali che contribuiscono a ridurre i possibili effetti indesiderati della sindrome da rilascio di citochine.
- **Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie:** effetti sul sistema nervoso. I sintomi includono confusione, disorientamento, attenzione ridotta, convulsioni o difficoltà a scrivere e/o parlare. È necessario uno stretto monitoraggio.

- **Sindrome da lisi tumorale:** durante il trattamento, alcune persone potrebbero registrare insoliti livelli di alcuni sali nel sangue (come potassio e acido urico), causati dalla rapida distruzione delle cellule cancerose. Il medico o l'infermiere la sottoporrà ad esami del sangue per controllare se sia presente questa condizione. Prima di ogni infusione deve essere ben idratato e potrebbero esserle somministrati dei medicinali che possono contribuire ad abbassare livelli elevati di acido urico. Ciò potrebbe aiutare a ridurre i possibili effetti indesiderati della sindrome da lisi tumorale.
- **Esacerbazione della sintomatologia tumorale:** una reazione ad alcuni medicinali che agiscono sul sistema immunitario che è/sembra simile al peggioramento del cancro.
- **Infezioni:** potrebbero manifestarsi segni di infezione, che possono variare a seconda della sede dell'organismo in cui si sviluppa l'infezione.

Se ha o sospetta di avere uno qualsiasi dei suddetti sintomi, informi subito il medico.

Il medico potrebbe:

- somministrarle altri medicinali per ridurre i sintomi e prevenire complicazioni;
- interrompere il trattamento per un breve periodo, oppure
- interrompere del tutto il trattamento.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché Columvi non è stato studiato in queste fasce d'età.

Altri medicinali e Columvi

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe iniziare ad assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione e i medicinali a base di erbe.

Gravidanza e contraccezione

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.
- Se è in corso una gravidanza, non deve esserle somministrato Columvi, in quanto è possibile che Columvi sia dannoso per il nascituro.
- Se è in età fertile, deve adottare efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento con Columvi e per 2 mesi dopo l'ultima dose.
- Se durante il trattamento con Columvi inizia una gravidanza, informi immediatamente il medico.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Columvi e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose, in quanto non è noto se questo farmaco possa passare nel latte materno ed essere dannoso per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Columvi può alterare la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta e usare attrezzi o macchinari.

Non guidi veicoli né utilizzi attrezzi o macchinari per almeno 48 ore dopo ciascuna delle prime due dosi di Columvi o se sviluppa sintomi della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) (come confusione, disorientamento, attenzione ridotta, convulsioni o difficoltà a scrivere e/o parlare) e/o sintomi della sindrome da rilascio di citochine (come febbre, battito cardiaco accelerato, capogiri o stordimento mentale, brividi o respiro affannoso). Se al momento avverte tali

sintomi, eviti di svolgere queste attività e si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista di riferimento. Vedere il paragrafo 4 per maggiori informazioni sugli effetti indesiderati.

Columvi contiene polisorbati

Questo medicinale contiene 1,25 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino da 2,5 mL e 5 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino da 10 mL, equivalenti a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Columvi

Columvi le sarà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto in trattamenti antitumorali, presso un ospedale o una clinica.

Medicinali somministrati prima del trattamento con Columvi

- **Sette giorni prima di iniziare il trattamento con Columvi** le sarà somministrato un altro medicinale, obinutuzumab, per ridurre il numero di cellule B nel sangue.
- **30-60 minuti prima della somministrazione di Columvi** potrebbero esserle somministrati altri medicinali (premedicazione) per contribuire a ridurre le reazioni associate alla sindrome da rilascio di citochine. Questi medicinali possono includere:
 - un corticosteroide come desametasone;
 - un medicinale che abbassa la febbre come paracetamolo;
 - un antistaminico come difenidramina.

Dose e frequenza di somministrazione di Columvi

Con Columvi, potranno esserle somministrati fino a 12 cicli di trattamento. Ogni ciclo ha una durata di 21 giorni. Durante i primi due cicli, il medico inizierà il trattamento con Columvi con una dose bassa e la aumenterà gradualmente fino a raggiungere la dose piena.

Uno schema tipico è di seguito riportato.

1° Ciclo: includerà un pretrattamento e 2 dosi basse di Columvi durante i 21 giorni:

- 1° Giorno – pretrattamento con obinutuzumab
- 8° Giorno – dose iniziale di Columvi da 2,5 mg
- 15° Giorno – dose intermedia di Columvi da 10 mg

2°-12° Ciclo: sarà somministrata una sola dose nei 21 giorni:

- 1° Giorno – dose completa di Columvi da 30 mg

Come viene somministrato Columvi e monitoraggio

Columvi viene somministrato in vena attraverso una flebo (infusione endovenosa). Il medico la monitorerà durante tutte le infusioni di Columvi e adatterà il tempo necessario per l'infusione a seconda della sua risposta al trattamento.

- La prima infusione sarà somministrata nell'arco di 4 ore. Quando Columvi viene somministrato da solo, il medico la monitorerà attentamente durante la prima infusione e per 10 ore dopo il completamento. Quando Columvi viene somministrato insieme ai medicinali gemcitabina e oxaliplatino, il medico la monitorerà attentamente durante la prima infusione e per 4 ore dopo il completamento dell'infusione, per individuare la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di sindrome da rilascio di citochine.
- Per le successive infusioni è possibile che il medico debba monitorarla dopo il completamento dell'infusione. Ciò sarà necessario nel caso in cui lei abbia manifestato, con la dose precedente, la sindrome da rilascio di citochine, moderata o grave.

- Se dopo 3 dosi non manifesta sindrome da rilascio di citochine, il medico potrebbe somministrarle le infusioni successive nell'arco di 2 ore.

Se salta una dose di Columvi

Se salta un appuntamento, ne fissi subito un altro. È molto importante non saltare neanche una dose affinché il trattamento sia pienamente efficace.

Prima di interrompere il trattamento con Columvi

Parli con il medico prima di interrompere il trattamento. L'interruzione del trattamento potrebbe infatti peggiorare la sua condizione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi subito il medico se manifesta uno degli effetti indesiderati gravi riportati di seguito, in quanto potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente.

- **Sindrome da rilascio di citochine (molto comune):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a febbre, battito cardiaco accelerato, capogiri o stordimento mentale, nausea, mal di testa, eruzione cutanea, confusione, brividi, respiro affannoso.
- **Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (comune):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a confusione, disorientamento, attenzione ridotta, convulsioni o difficoltà a scrivere e/o parlare.
- **Infezioni (molto comuni):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a febbre, brividi, respirazione difficoltosa, dolore acuto durante la minzione.
- **Esacerbazione della sintomatologia tumorale (molto comune):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a dolorabilità dei linfonodi ingrossati, dolore toracico, incapacità a respirare facilmente, dolore in corrispondenza della sede del tumore.
- **Sindrome da lisi tumorale (comune):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a debolezza, respiro affannoso, stato confusionale, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari.

Altri effetti indesiderati

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota la comparsa o il peggioramento di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Columvi usato da solo

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- negli esami del sangue, abbassamento dei livelli di:
 - neutrofili (un tipo di globuli bianchi; neutropenia), il che può causare febbre o sintomi di una infezione
 - globuli rossi (anemia), il che può causare stanchezza, sensazione di stare poco bene e cute pallida
 - piastrine (un tipo di cellule del sangue; trombocitopenia), il che può causare formazione di lividi o sanguinamento
- febbre
- negli esami del sangue, bassi livelli di fosfato, magnesio, calcio o potassio
- eruzione cutanea
- stipsi
- diarrea
- sensazione di star male (nausea)
- infezioni virali, come infezione polmonare, herpes zoster
- mal di testa

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- negli esami del sangue, bassi livelli di sodio, che possono causare stanchezza, contrazioni o crampi muscolari
- negli esami del sangue, aumento dei livelli di enzimi epatici e bilirubina (sostanza gialla presente nel sangue), che può causare ingiallimento della pelle o degli occhi e colorazione scura delle urine
- infezioni batteriche, come infezione delle vie urinarie, infezione che colpisce lo stomaco
- infezione fungina
- infezioni di naso e gola (infezioni delle vie respiratorie superiori)
- infezioni ai polmoni come bronchite o infezione polmonare (infezioni delle vie respiratorie inferiori), che possono causare febbre, tosse e difficoltà respiratorie
- infezione del sangue (sepsi), che può causare febbre, brividi e confusione
- negli esami del sangue, bassi livelli di linfociti (un tipo di globuli bianchi; linfopenia), che possono influire sulla capacità dell'organismo di combattere le infezioni
- febbre con bassi livelli di neutrofili (neutropenia febbrile)
- vomito
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino (emorragia gastrointestinale), che può causare feci nere o presenza di sangue nel vomito
- confusione
- tremito
- sonnolenza

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- rigonfiamento del midollo spinale (mielite), che può causare debolezza muscolare o intorpidimento
- infiammazione dell'intestino crasso (colite), che può causare dolore addominale, feci con sangue e urgenza di evacuare

Columvi usato in associazione con medicinali antitumorali

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- negli esami del sangue, livelli abbassati di:
 - piastrine (un tipo di cellule del sangue; trombocitopenia), il che può causare formazione di lividi o sanguinamento
 - neutrofili (un tipo di globuli bianchi; neutropenia), il che può causare febbre o qualsiasi sintomo di un'infezione
 - globuli rossi (anemia), il che può causare stanchezza, sensazione di stare poco bene e cute pallida
 - linfociti (un tipo di globuli bianchi; linfopenia), che possono influire sulla capacità dell'organismo di combattere le infezioni
- sensazione di star male (nausea)
- intorpidimento, formicolio, sensazione di bruciore, dolore, fastidio o debolezza e/o difficoltà a camminare (neuropatia periferica)
- diarrea
- negli esami del sangue, aumentati livelli di enzimi epatici
- eruzione cutanea
- febbre
- vomito
- dolore ai muscoli e alle ossa
- dolore addominale (alla pancia)
- stipsi
- negli esami del sangue, bassi livelli di potassio (ipokaliemia) o sodio (iponatremia)
- infezione da COVID-19 causata da un virus chiamato coronavirus (SARS-CoV-2)
- infezione ai polmoni (infezione polmonare) che può causare febbre, tosse e difficoltà a respirare
- infezioni delle vie respiratorie, come naso che cola, mal di gola, infezioni sinusali e bronchite

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- negli esami del sangue, bassi livelli di magnesio, calcio o fosfato
- infezioni virali nuove o ricorrenti, come herpes zoster e infezione da Cytomegalovirus
- infezioni batteriche, come infezioni delle vie urinarie
- infezione del sangue (sepsi), che può causare febbre, brividi e confusione
- infezione fungina
- livello di bilirubina nel sangue aumentato, che può causare ingiallimento della pelle o degli occhi
- febbre con bassi livelli di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)
- infiammazione dell'intestino crasso (colite), che può causare dolore addominale, sangue nelle feci e urgenza di evacuare
- infiammazione del pancreas
- infiammazione ai polmoni (polmonite), che può causare tosse e difficoltà a respirare

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- tremori
- enzimi del fegato elevati (evidenziato negli esami) che può essere un segno di fegato infiammato
- infezione polmonare (polmonite da *Pneumocystis jirovecii*)

Se nota la comparsa o il peggioramento di uno qualsiasi degli effetti indesiderati di cui sopra, informi immediatamente il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Columvi

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e del corretto smaltimento del prodotto non utilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari:

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio esterno e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2-8 °C).
- Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usi questo medicinale se appare torbido, presenta alterazioni del colore o contiene particelle.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Columvi

- Il principio attivo è glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: ogni flaconcino contiene 2,5 milligrammi di glofitamab (in 2,5 mL di concentrato), ad una concentrazione di 1 mg/mL.
- Columvi 10 mg: ogni flaconcino contiene 10 milligrammi di glofitamab (in 10 mL di concentrato), ad una concentrazione di 1 mg/mL.
- Gli altri componenti sono: istidina, istidina cloridrato monoidrato, metionina, saccarosio, polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Columvi contiene polisorbati").

Descrizione dell'aspetto di Columvi e contenuto della confezione

Columvi concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è una soluzione trasparente incolore contenuta in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione di Columvi contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La soluzione diluita di Columvi può essere somministrata mediante sacca per infusione endovenosa (tutte le dosi) o siringa per infusione endovenosa (solo la dose da 2,5 mg).

Columvi deve essere somministrato attraverso infusione endovenosa mediante una linea di infusione dedicata.

Non deve essere somministrato in bolo o *push* endovenoso.

Per istruzioni sulla diluizione di Columvi prima della somministrazione, vedere di seguito.

Istruzioni per la diluizione

- Columvi è privo di conservanti ed è esclusivamente monouso.
- Columvi deve essere diluito da un operatore sanitario in condizioni di asepsi, prima della somministrazione endovenosa.
- Non agitare il flaconcino. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il flaconcino di Columvi per escludere la presenza di particelle o alterazioni del colore. Columvi è una soluzione trasparente e incolore. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.

Preparazione della sacca per infusione endovenosa

- Con l'ausilio di un ago e di una siringa sterili, prelevare dalla sacca per infusione il volume adeguato di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), come descritto nella Tabella 1, e gettarlo.
- Con l'ausilio di un ago e di una siringa sterili, prelevare dal flaconcino il volume di Columvi concentrato necessario per la dose prevista e diluirlo nella sacca per infusione (vedere Tabella 1). Gettare eventuali residui inutilizzati contenuti nel flaconcino.
- Dopo la diluizione, la concentrazione finale di glofitamab deve essere compresa tra 0,1 mg/mL e 0,6 mg/mL.
- Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione eccessiva di schiuma. Non agitare.
- Ispezionare la sacca per infusione per escludere la presenza di particelle. Se presenti, gettare la sacca.
- Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente (25 °C).

Tabella 1. Diluizione di Columvi per la sacca per infusione endovenosa

Dose di Columvi da somministrare	Dimensione della sacca per infusione	Volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%) da prelevare e gettare	Volume di Columvi concentrato da aggiungere
2,5 mg	50 mL	27,5 mL	2,5 mL
	100 mL	77,5 mL	2,5 mL
10 mg	50 mL	10 mL	10 mL
	100 mL	10 mL	10 mL
30 mg	50 mL	30 mL	30 mL
	100 mL	30 mL	30 mL

Preparazione della siringa per infusione endovenosa (solo la dose da 2,5 mg)

Per preparare la dose utilizzare un metodo con due siringhe con un connettore. Il volume finale della soluzione diluita è 25 mL.

- Prelevare 22,5 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) da una sacca per infusione in una siringa di dimensione appropriata (per esempio, 30 mL).
- Dal flaconcino prelevare 2,5 mL di Columvi concentrato utilizzando un ago sterile in una seconda siringa. Gettare l'eventuale quantità inutilizzata rimasta nel flaconcino.
- Collegare un connettore alle due siringhe e trasferire il Columvi concentrato nella siringa contenente la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%). Dopo la diluizione la concentrazione finale di glofitamab deve essere 0,1 mg/mL.
- Scollegare le siringhe. Aspirare aria dalla siringa contenente la soluzione diluita di Columvi e richiudere.
- Per miscelare la soluzione capovolgere delicatamente la siringa per evitare un'eccessiva formazione di schiuma. Non agitare.
- Rimuovere eventuali bolle d'aria dalla siringa prima della somministrazione.

Somministrazione

Somministrare solo attraverso infusione endovenosa.

Non somministrare attraverso *push endovenoso* o in bolo.

Somministrare attraverso infusione endovenosa mediante una linea di infusione dedicata utilizzando una pompa per infusione endovenosa o pompa a siringa per un massimo di 8 ore.

Una volta svuotata la sacca per infusione o la siringa di Columvi, garantire che venga somministrata l'intera dose di Columvi pulendo la linea di infusione con una sacca per infusione o una siringa contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%). Continuare l'infusione alla stessa velocità.

Incompatibilità

Per diluire Columvi deve essere usata esclusivamente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%), poiché non sono stati testati altri solventi.

Quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), Columvi è compatibile con sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE), polipropilene (PP) o poliolefina. Quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), Columvi è compatibile con sacche per infusione endovenosa in PVC.

Columvi è compatibile con le siringhe in PP, quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%).

Non sono state osservate incompatibilità con deflussori che presentano superfici a contatto con il prodotto in poliuretano (PUR), PVC, PE, polibutadiene (PBD), polietere-uretano (PEU), policarbonato (PC), silicone, politetrafluoroetilene (PTFE) o acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS), e filtri in linea con membrana in polietersulfone (PES) o polisulfone. L'uso di filtri in linea con membrana è facoltativo.

Soluzione diluita per infusione endovenosa

La stabilità fisico-chimica dopo la diluizione è stata dimostrata per un massimo di 72 ore a 2-8 °C e di 24 ore a 30 °C seguite da un tempo massimo di infusione di 8 ore.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la diluizione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Smaltimento

Il flaconcino di Columvi è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.